

Aus der Universitätsklinik für Augenkrankheiten
Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. R. Thiele

Experimentelle Untersuchungen über die
Bedeutung des Mucopolysaccharidstoffwechsels
für die Physiologie der Abflußbarriere und die
Aetiologie des Glaucoma chronicum simplex

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Bertram Klein
aus Straßburg im Elsaß

Frankfurt am Main 1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitätsklinik für Augenkrankheiten
Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. R. T h i e l

Experimentelle Untersuchungen über die
Bedeutung des Mucopolysaccharidstoffwechsels
für die Physiologie der Abflußbarriere und die
Aetiologie des Glaucoma chronicum simplex

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Bertram K l e i n
aus Straßburg im Elsaß

Frankfurt am Main 1963

Dekan: Prof. Dr. W. Krücke

Referent: Privatdozent Dr. W.A. Lieb

Koreferent: Prof. Dr. K. Wezler

Tag der mündlichen Prüfung: 14. März 1963



Hellmut Keusen und Willy Kramp, den Gründern
des Evangelischen Studienwerkes Villigst
in Achtung und Dankbarkeit zugeweiht.

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

Seite

I. Das Trabekulum als modifizierte pericapilläre Scheide	1
a. Normaler Kapillaraufbau	1
b. Histologie des Trabekulums	6
II. Bildung der Grundsubstanz	17
a. Allgemein	17
b. Im Kammerwinkel	18
III. Die biologische Funktion der Mucopolysaccharide und ihre mögliche Bedeutung im Kammerwinkel	20
IV. Mucopolysaccharide im Alterungsprozeß	25
V. Veränderungen der mesenchymalen Gewebe des Kammerwinkels bei Glaucoma chronicum simplex	29
VI. Beeinflussung der Abflußbarriere durch Einwirkung auf die Grundsubstanz im Kammerwinkel	36
a. Hyaluronidase	36
b. Ascorbinsäure	38
c. Corticosteroide	41
VII. Bedeutung der Corticosteroide für mesenchymales Gewebe	44
a. Glucocorticoide	46
b. Mineralocorticoide	51
c. Adrenocorticotropes Hormon	53
VIII. Druck und Zug als Reiz auf mesenchymale Zellen	56
IX. Versuchsanordnung	61
X. Versuchsergebnisse	64
XI. Diskussion	68
XII. Zusammenfassung	86
XIII. Schrifttum	90

I. Das Trabekulum als modifizierte perikapilläre Scheide.

Die Phylo- und Ontogenese des Schlemmschen Kanals legen nahe, in ihm die Enddifferenzierung eines Gefäßsystems zu sehen. Die phylogenetische Entwicklung des Schlemmschen Kanals haben unlängst Lieb und Stärk dargestellt. Vergleiche auch Troncoso et al. 1936 und Troncoso 1942 und andere. Auch in der Ontogenese wird der Schlemmsche Kanal als Gefäßsystem angelegt (Rytkölä 1952). Das bedeutet, daß der Schlemmsche Kanal zunächst als Kapillare aufgefaßt werden kann. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, daß der normale Kapillaraufbau in seinen wesentlichen Grundzügen tatsächlich im Schlemmschen Kanal erhalten ist.

a. Bei der normalen Kapillare ist das Endothelrohr, das aus abgrenzbaren Zellen besteht, von einer Grundhäutchen umgeben (perikapilläre Matrix, Kühnau 1955). Die bindegewebige Grundsubstanz ist ein für den Materialaustausch der Kapillare mitbestimmendes Strukturelement, das im wesentlichen aus Hyaluronat besteht. Die Funktion dieser Basalmembran unter-

liegt ganz anderen physiologischen Direktiven als die der anderen Komponenten, welche sonst noch für den Stoffaustausch der Kapillare von Bedeutung sind. Die Basalmembran kann wie bei Drüsenepithelien zwischen Gel- und Solzustand wechseln. Sie enthält weder Muskelzellen noch elastische Elemente, jedoch argyrophile Fasern. Man darf sie sich auf keinen Fall als eine starre und unveränderliche Membran vorstellen. Der Basalmembran liegen die Perizyten (Adventia- oder Rougetzellen) auf. Nach dem Bau ihres Plasmas und in der Wandelbarkeit ihrer Form besitzen sie eine ausgeprägte Ähnlichkeit mit Fibrozyten. Sie hängen mit dem sie umgebenden Fibrozytennetz in plasmatischer Verbindung zusammen. Die plasmatischen Verbindungen können sie je nach den funktionellen Erfordernissen lösen. Die Perizyten besitzen eine gesteigerte Fähigkeit, Vitalfarbstoffe zu speichern. Sie sind als differenzierte Bindegewebszellen aufzufassen (Stöhr 1955). Die Kerne der Perizyten sind kleiner als die der Fibrozyten, haben aber die gleiche Form.

Die Endothelzellen der Innenwand des

S c h l e m m s c h e n K a n a l s kann man nach den elektronenmikroskopischen Untersuchungen durchaus als modifizierte Kapillarendothelien auffassen. An Stelle der oben beschriebenen

Basalmembran folgt hier eine von Holmberg 1959 im Hinblick auf die folgenden Zellen als "interendotheliale Schicht" beschriebene Lage, die metachromatisch, eisenaffin und hyaluronidasesensibel ist. Sie besteht also aus Hyaluronsäure. Dieser stark modifizierten Basalmembran liegen die Zellen der pore tissue auf, deren Kerne kleiner und zahlreicher sind als die der übrigen Trabekelendothelzellen. Die ovale Kernform ist in beiden Zellarten enthalten. Sie stehen in plasmatischer Verbindung miteinander. Die Zellen der pore tissue besitzen die Fähigkeit der Vitalspeicherung in erhöhtem Maße und sind nach Ansicht einiger Autoren in der Lage, sich unter bestimmten Bedingungen (siehe oben) aus dem Verband zu lösen und abzukugeln. Es besteht zunächst kein Grund, die Endothelzellen der Innenwand des Schlemmschen Kanals nicht als Kapillarendothelien, die Zellen der pore tissue nicht als Adventitiazellen und die Trabekelendothelien nicht als Fibrozyten zu bezeichnen. Der entscheidende Unterschied zur Kapillare liegt rein morphologisch in einer starken Betonung der dem Bindegewebe zugehörigen perivasculären Scheide, nämlich einer Anreicherung von Grundsubstanz und starker Vermehrung von Peri- und Fibrozyten. Funktionell ist dieser Unterschied von erheblicher Bedeutung.

Das gilt um so mehr, als eine aktive Sekretion der Endothelzellen der Innenwand des Schlemmschen Kanals nach folgenden Experimenten und Überlegungen mit Sicherheit auszuschließen ist.

Läge eine aktive Sekretion von Kammerwasser in den Schlemmschen Kanal vor, so müßte der Abflußwiderstand nach Absterben des dort befindlichen Gewebes bei der Perfusion am enucleierten Auge wesentlich ansteigen. Der Abflußwiderstand fällt dagegen geringfügig (Becker und Constant 1956, Francois, Rabaey, Evens et Neetens 1958). Auch Grant und Trotter 1955 stellen fest, daß praktisch keine Änderung des Abflußwiderstandes am enucleierten Auge eintritt und vermuten daher, daß der normale Abflußwiderstand von einer stabilen Struktur im Auge bestimmt wird und daß die Bedeutung derselben einen Einfluß vasculärer oder nervaler Steuerungsmechanismen bei weitem übertagt. Pease 1956, Holmberg 1959, Moore und Ruska 1957, Ruska, Moore und Weinstock 1957, Rustad 1961, beschreiben die morphologischen Zeichen eines aktiven Wassertransportes, vor allem zahlreiche Mitochondrien und β -Zytomembranen, in den Zellen des Ziliarepithels, der Nierentubuli und des Corioidplexus. Erst in jüngster Zeit haben Speakman 1969, Holmberg 1959 und andere darauf

hingewiesen, daß endoplasmatische Strukturen in den Endothelzellen der Innenwand des Schlemmschen Kanals, die für eine aktive Sekretionsleistung dieser Zellen sprechen würden, nicht vorhanden sind. Ashton 1956, Speakman 1959, 1960/1961, Holmberg 1959 und andere halten die von verschiedenen Autoren beschriebenen Vacuolen für postmortale Veränderungen und nicht für Zeichen einer Pinozytose. Durch spezielle Fixierungsmethoden läßt sich das Auftreten dieser Vacuolisierung verhindern.

Hyaluronidase setzt die Permeabilität der Kapillarwand nicht durch Beeinflussung der Endothelzellen herab. Die vielfach bestätigten Perfusionsversuche Bárány 1953, 1954, 1955 1956 zeigen aber, daß der Abflußwiderstand im Kammerwinkel stark herabgesetzt wird. Die Abflußbarriere kann also nicht durch die Zellen einer regulären Kapillarwand bedingt sein. Im Hinblick auf die normale und gestörte Funktion des Kammerwinkels erscheint der soeben dargestellte Unterschied zwischen dem Schlemmschen Kanal und einer normalen Kapillare wichtiger zu sein als die Existenz umstrittener Stomata in den Endothelien der Innenwand des Schlemmschen Kanals auch passagerer Natur.

Denn über den funktionellen Wert dieser Stomata entscheiden Quantität und Qualität der eingelagerten Hyaluronsäure.

Unter diesem Aspekt soll die Histologie des Trabekelwerkes kurz dargestellt werden:

b. Histologie des Trabekulums.

Die Zellen des Trabekulums sind mesenchymalen Ursprungs (Starck 1955 und andere) und sind wie die Gefäßendothelien oder wie die Zellen des Lymphoretikulären Systems als mesenchymale Zellen mit besonderer Differenzierung aufzufassen. Sie umkleiden die Trabekel in einschichtig geschlossener Zellage. Die unregelmäßig verlaufenden Zellgrenzen lassen sich histologisch durch Versilberung und elektronenmikroskopisch darstellen (Ashton). Das Kriterium eines Syncytiums fehlt.

Das Zytoplasma ist zu einem dünnen Mantel von 0,3 - 2,0 μ Dicke (Garron und Feeney 1959) ausgezogen und überspannt im Bereich des Trabekulum Corneosclerale die interlamellären Räume in weitem Bogen. Die weit auseinanderliegenden prominenten Kerne sind oval geformt im Gegensatz zu den Nuclei der Corneaendothelzellen (Wolter 1959). Im Trabekulum cribriforme scheinen die Endothelzellen vermehrt.

Ashton, Brini und Smith 1956 hielten die Trabekelendothelien ursprünglich für eine Fortsetzung der Corneaendothelien. Ashton selbst stellt später fest, daß morphologische Unterschiede vorhanden sind. Die Corneaendothelien sind regelmäßig vacuolisiert, die Trabekelendothelien dagegen selten. Auch Wolter 1959 weist auf Unterschiede hin. Die Corneaendothelien haben eine wabenförmige Anordnung, ihre Nuclei eine unregelmäßige Form und lassen sich mit Silbercarbonat dunkler anfärben als die der Trabekelendothelien. Diese dagegen sind unregelmäßiger begrenzt. Die Zellmembranen der Corneaendothelien sind nach Garron 1959 deutlicher darstellbar, das Zytoplasma ist dichter und die Mitochondrien sind häufiger. Der Eindruck einer verminderten Mitochondrienzahl der Trabekelzellen kann jedoch auch durch die starke Verdünnung des Plasmas bedingt sein. Nach seiner Ansicht enthalten die Trabekelzellen mehr Mikrovacuolen als das Corneaendothel.

Die Trabekelendothelien besitzen die Fähigkeit der Vitalspeicherung, d.h. sie können Pigment (Pigmentglaukom), Eisen (Siderosis) oder Farbstoff speichern (Rohen und Unger 1957). Diese Fähigkeit unterscheidet sie nach Ansicht der Autoren von den Endothelzellen der Cornea und Iris. Kornzweig, Földstein und Schneider 1958

und Flocks 1956 berichten Gleiches. In bestimmten pathologischen Fällen scheint die Speicherfähigkeit erhöht zu sein (Siderosis bulbi, glaucoma pigmentosum, entzündliche Reaktionen).

Wolter unterscheidet in seinen elektronenmikroskopischen Aufnahmen zwischen Pigment speichernden Endothelzellen, besonders in den tiefer gelegenen Bezirken des Trabekulums, und dicht mit Pigmentgranula beladenen Zellen, die unregelmäßig verteilt im Filterwerk liegen. Auch die Bilder von Lieb 1959 und Stärk 1961 weisen solche Unterschiede auf. Ob es sich dabei um eingeschwemmte Pigmentzellen aus Iris oder Ziliarkörper oder um abgestoßene, voll Pigment gestopfte Zellen aus dem Trabekulum handelt, ist noch ungeklärt. Rohen und Unger 1957 berichten, daß die Endothelzellen in der Lage sind sich zu vermehren, sich abzukugeln und aus dem Zellverband zu lösen. Die Zellvermehrung ist an den gehäuft auftretenden Mitosen erkenntlich, es kommen aber auch Amitosen vor. Emmert und Cole 1955 kommen anhand ihrer Untersuchungen über den Bildungsort von Antikörpern zu dem Ergebnis, daß einige Endothelzellen des Kammerwinkels Antigen-Antikörper-Komplexe speichern, d.h., die Fähigkeit der Antikörperbildung besitzen, andere dagegen nicht.

Rohen und Unger vermuten, daß es sich hier um Zellen des Retikuloendothelialen Systems handelt. Flocks 1956 hält diese Zellen wie wir für Fibroblasten.

Die Fähigkeit solcher mesenchymaler Zellen, geschlossene Lagen zu bilden, wie sie im Trabekulum vorhanden sind, ist am Beispiel des Peritoneums bestätigt (Stöhr-Möllendorf und Goertteler 1959).

Die Fasern des Trabekelwerkes sind in letzter Zeit verschiedentlich untersucht worden.

Lieb und Stärk geben die Stärke eines corneoskleralen Trabekels mit $5-8 \mu$ an. Garron 1959 nimmt dagegen 10μ an. Den Kern dieser Trabekel bildet ein $0,7 - 1,0 \mu$ breites kollagenes Faserbündel, das eine charakteristische Periodizität von ca. $624 \text{ \AA}$ aufweist. Im Querschnitt zeigt sich dieser Kollagenkern granuliert. Die Periodizität des Kollagenkerns wird wohl häufig geschätzt. Infolgedessen differieren die Befunde verschiedener Autoren. Holmberg 1959 und Garron 1959 weisen darauf hin, daß die von einigen Autoren angegebenen Differenzen von $500-700 \text{ \AA}$ nicht durch einen unterschiedlichen Dehnungszustand der Fasern bedingt sind, sondern durch eine wirklich vorhandene Strukturdifferenz, wenn kein Meßfehler vorliegt, denn die Kollagenbildung unterliegt einer physiologischen Schwankungsbreite.

Wodurch der Aspekt der Periodizität zustande kommt, ist noch unklar. Man weiß nur, daß Kollagen aus einem einzigen Eiweißmolekül aufgebaut ist, das in regelmäßiger Anordnung diese Periodizität aufweist. Die Periodizität kann unter verschiedenen Bedingungen stark schwanken. So kommen unter Acetessigsäure alle Formen von 0 - 2400 Å Periodizität vor. Ernährt man Kollagenfasern nur mit physiologischer Kochsalzlösung und 10%iger Bouillon, so weisen sie eine Periodizität von 220 Å auf; es entsteht "unreifes" Kollagen (Porter 1952).

Daß diese Substanzen trotz anderer Periodizität als Kollagen aufgefaßt werden, ist durch Versuche an Fibroblastenkulturen begründet, die solche Fasern produzieren, die sich färberisch wie Kollagen verhalten. Porter und Vanamee 1949 haben die Morphologie dieser Substanzen elektronenmikroskopisch untersucht und ihre Ähnlichkeit mit den in vivo vorkommenden Fasern festgestellt.

Sogar das Kollagen der unter dem sibirischen Eis gefundenen Mammuttierte, deren Alter man über 20 000 Jahre schätzt, wiesen dieselbe Periodizität auf.

Was man als Kollagencharakteristikum auffaßt, bleibt vorläufig dahingestellt:

Die Periodizität von $640 \text{ \AA}$; die relativ spezifische Färbbarkeit; den Hydroxyprolin Gehalt oder den elektronenmikroskopischen Aspekt.

Unter der Bezeichnung Kollagen können Substanzvariationen vor, die sich in jeweils einer der genannten Eigenschaften unterscheiden. Untersuchungen dieser Art sind an den Strukturen des Kammerwinkels etwa im Verlaufe des Alterungsprozesses oder der Kammerwinkelveränderungen bei Glaukom unseres Wissens noch nicht durchgeführt worden.

Das Problem der Kollagenbildung ist sicher von Bedeutung für die Physiologie und Pathologie der Kammerwinkelstrukturen, kann aber im Rahmen dieser Arbeit nicht dargestellt werden.

Speakman 1961 beschreibt in der Matrix der uvealen und corneoskleralen Trabekulaa Strukturen, die den kollagenen Kern spiralig umwinden. Diese Spiralen setzen sich aus Fibrillen mit einer Periodizität von $1000 \text{ \AA}$ zusammen. In lichtmikroskopischen Schnitten stellen sie sich als Granula dar. Auch Garron demonstrierte eine Scheide um den Kollagenkern, die bei einer Dicke von weniger als $0,1 \mu$ eine Periode von $1000 \text{ \AA}$ aufweist. Zudem beobachtet er in die Matrix eingelagerte fingerabdruckähnliche Strukturen von gleicher Periodizität und bezeichnet sie als

Curly-Kollagen. Ob diese Strukturen wirklich kollagener Art sind, ist nicht erwiesen.

Die Grundsubstanz wurde im Laufe der letzten 10 Jahre fermentativ, histochemisch und histologisch-anatomisch auch in der Vorderkammer des Auges nachgewiesen und untersucht.

Sie liegt einerseits innerhalb der Trabekellamellen, andererseits in den von Kammerwasser durchströmten Lamellenzwischenräumen.

Innerhalb der Trabekellamellen erscheint sie in der Form der Basalmembran und der Matrix. Garron beschreibt die Basalmembran als eine 5-20 μ breite Zone granulären Materials, das in vieler Hinsicht der Trabekelmatrix ähnlich ist, aber kein Kollagen oder Curly-Kollagen enthält. Bei stärkster Vergrößerung stellen sich feinste Filamente dar.

Die Natur der Matrix war lange Zeit unklar.

Salzmann 1912 hatte ursprünglich angenommen, daß diese "Glashaut" eine Fortsetzung der Descemetischen Membran sei.

Ashton, Brini und Smith 1956 und Brini 1956, 1957 stellten jedoch fest, daß sich die Descemetische Membran mit der Perjodsäure-Schiff-Färbung intensiv rot färbt, während sich die Matrix so nur schwach rosa darstellen läßt. Garron ist der Ansicht, daß die Glashaut Salzmanns nicht mit der Matrix identisch ist, sondern daß es sich bei der

Beobachtung Salzmanns um die später entdeckte Basalmembran handelt. Bei schrägen Trabekelschnitten kann die Basalmembran durchaus an Dicke beträchtlich zunehmen. Zudem ist sie optisch dichter als die darunterliegende Matrix. Ashton glaubt, daß die Glasmembran mit der "hyalin layer" der "Descemet like layer", also mit der Matrix identisch ist. Wahrscheinlich ist die Glasmembran eine Verbindung sowohl der Matrix wie der Basalmembran. Sicher ist, daß die ursprünglich von Salzmann angenommene Verbindung zwischen Matrix und Descemet falsch ist. In der Peripherie der Cornea werden Hassal-Henlesche Körperchen gesehen, die aus dem schon erwähnten $1000 \text{ \AA}$ -periodisierten Material aufgebaut zu sein scheinen, während es in der Matrix des Trabekulums diffus verteilt ist. Die Grundsubstanz der Descemet ist optisch wesentlich dichter als die des Trabekulums. Die einzige klare Gemeinsamkeit zwischen der Descemetschen Membran und dem Trabekulum scheint darin zu bestehen, daß in beiden die unbekannte, "curly collagen" genannte, durch $1000 \text{ \AA}$ -Periodizität charakterisierte Substanz vorkommt. In der Descemet zwar in einer schon mit dem Lichtmikroskop zu erkennen- den Konzentration, im Trabekulum nur elektronenmikroskopisch sichtbar. Auch Graumann und Rohen

1957 finden färberische Unterschiede.

Zimmermann 1957 wies große Mengen von sauren Mucopolysacchariden in den intertrabekulären Räumen nach. Die höchste Konzentration fand er im Bereich der pore tissue. Er benutzte die kolloidale Eisenfärbung nach Rhine-Abul-Haj und Alcian - blau - Färbung. Nach Behandlung der Schnitte mit Hyaluronidase fielen die Färbungen negativ aus. Garron und Mitarbeiter 1958 vermuten aufgrund gewisser Schwierigkeiten bei der elektronenmikroskopischen Darstellung der Trabekel, daß diese Strukturen von einer Hyaluronsäure-schicht bedeckt sind. Es gelang Vrabec 1957 durch Färbemethoden und Ausgußtechnik überzeugend darzustellen, daß die Trabekelendothelien von einer gelatinösen Schicht bedeckt sind, die sich durch Hyaluronidase entfernen läßt und sich damit im wesentlichen als Hyaluronsäure erweist. Schon Virchow hatte 1910 auf eine unbekannte Substanz innerhalb des Trabekelwerkes hingewiesen! Abelsdorff und Wessely haben 1909 ihre Beobachtung mitgeteilt, daß das Kammerwasser der Eule strix alucuo schleimig und hoch viscös ist. In der Corneanähe sei die Viscosität am stärksten und bei jungen Vögeln fehle dieses Phänomen. Bárány und Mitarbeiter haben diese Beobachtung 1957 in schönen Versuchen bestätigt und gezeigt, daß der Kreislauf des Kammerwassers unter der hoch-

viscösen Schicht flach über dem Irisblatt von-
statten geht. Es besteht keine scharfe Trennung
zwischen viscöser und nicht viscöser Schicht,
der Übergang ist kontinuierlich. Da schon Abels-
dorff und Wessely gezeigt haben, daß das zweite
Kammerwasser nicht viscös ist, äußerten Bárány
und Mitarbeiter die Vermutung, daß diese Sub-
stanz durch die Corneaendothelzellen gebildet wird.
Diese Ansicht wird bestärkt durch die Beobachtung,
daß die Viscosität mit zunehmendem Abstand von
der Cornea geringer wird und daß die hochpolymere
Substanz von Faktoren des Kammerwassers schritt-
weise depolymerisiert wird. Sie halten für wahr-
scheinlich, daß die Trabekelendothelien mit einer
entsprechenden Substanz bedeckt sind und daß die-
selbe eine Bedeutung für den Kammerwasserabfluß
hat. In der äußeren Zone des Trabekulums, der
"pore tissue" oder pore area", treten die Faser-
strukturen ganz zugunsten von Endothelzellen und
Grundsubstanz zurück. Einige Autoren konnten bei
stärkster elektronenmikroskopischer Vergrößerung
in dieser Übergangszone zum Schlemmschen Kanal
feinste Filamente ohne Periodizität finden und
halten sie für hochpolymere Hyaluronsäuremoleküle
(Garron 1959). Wassermann 1956 bestätigt derartige
Filamente als normale Bestandteile der amorphen
Grundsubstanz. Nach Irvin, Bunish und Rowen 1955

ist das Hyaluronsäuremolekül $0,7 - 1,0 \mu$ lang und hat ein Molekulargewicht von 4×10^5 bis 10^6 ! Auch die Untersuchungen Holmbergs 1959 weisen den Mucopolysacchariden im Niveau der pore tissue eine bedeutende Rolle zu. Anhand elektronenmikroskopischer Aufnahmen kommt er zu folgendem Ergebnis: Die Innenwand des Schlemmschen Kanals besteht aus 2 Endothelschichten, deren eine dem Kanallumen, die andere dem Trabekelwerk zugewandt ist. Sie sind durch einen Zwischenraum getrennt, der häufig von einer homogenen Substanz gefüllt ist. In dem Endothel, das dem Schlemmschen Kanal zugekehrt ist, finden sich große Räume, die, wie sich in Serienschnitten feststellen läßt, sowohl mit dem Schlemmschen Kanal als auch mit dem darunterliegenden Spaltraum kommunizieren. Zum Trabekelwerk hin steht dieser Spalt ebenfalls in offener Verbindung mit den intertrabeculären Spalten. Die homogene Substanz, die in diesen interendothelialen Räumen liegt, ist mit kolloidalem Eisen anfärbbar und mit Hyaluronidase abzubauen. Es handelt sich also um Hyaluronsäure. Die Anfärbung dieser Grundsubstanz bei Perfusion zeigt, daß der Flüssigkeitsstrom den Weg durch die interendothelialen Räume und ihre Öffnungen nach beiden Seiten benutzt. Die Größe der Öffnungen liegt bei $0,5 - 1,5 \mu$. Nach einstündiger Hyaluronidaseperfusion bildet sich in direkter Nähe des Schlemmschen Kanals noch immer eisenaffines Material, doch ist es inzwischen auch

in den Schlemmschen Kanal selbst eingeschwemmt worden. Die Eisenpartikel finden sich nie innerhalb einer Zelle. Garron kommt zu ähnlichen Ergebnissen.

II. Bildung der Mucopolysaccharide

a. Allgemein

Merkel hat 1909 zum ersten Mal die Ansicht vertreten, daß die Mucopolysaccharide von den Fibrozyten sezerniert werden. Zeitweise wurde die Bildung von Mucopolysacchariden auch den Mastzellen zugeordnet (Asboe-Hansen 1954). Man weiß aber heute, daß die Mastzellen nahezu ausschließlich Heparin und vielleicht Histamin bilden (Gibian 1959). Die meisten Forscher teilen heute die Ansicht Merckels (Ludwig und Boas 1950, Klemperer 1950, Bunting und White 1950, Flaschen-träger und Lehnartz 1956, Wassermann 1956, Meyer, Grossfield, Godman und Linker 1957, Berenson, Lumpkin et Ship 1958). Sie stützt sich darauf, daß die Vermehrung der Grundsubstanz bei der Geschlechtshautschwellung des Affen mit starker Schwellung der Fibrozyten verbunden ist (Duran-Reynals, Bunting, von Wageningen 1950). Die durch männliche Geschlechtshormone bedingte Grundsubstanzvermehrung des Hahnenkammes geht einher mit Zeichen vermehrter Stoffwechsellätigkeit im Zytoplasma der Fibrozyten, z.B. starke Vermehrung

der RNS und DNS (Ludwig und Boas 1950). Chondroblasten, Osteoblasten, Synovialzellen und Osteozyten sind bekannte Beispiele für lokalisierte spezialisierte Bindegewebszellen, welche die in ihrer Umgebung vorkommenden Mucopolysaccharide bilden.

Die in den Interzellularraum ausgeschiedenen Glycoproteide bilden zunächst eine strukturlose Masse, die aus Protein- Polysaccharidsäurekomplexen besteht. Indem sich die Polypeptidketten des Proteins strecken, lagern sich die Glycoproteidmoleküle in Wechselwirkung hintereinander. Die Polysaccharidsäuren, noch immer verbunden mit den Polypeptiden, lagern sich dazwischen. Das ist das Stadium der Orientierung. Durch diese Orientierung besteht bereits eine ultramikroskopische Faserstruktur. Durch Apposition mehrerer Polypeptidketten entstehen nun die Kollagenfasern. Diese werden als solche nicht von den Zellen gebildet. So ergibt sich in der Schlußphase der Entwicklung: in Grundsubstanz eingebettete Kollagenfasern, die in mehr oder minder fester Bindung miteinander stehen. Ebenso sind in diesem Funktionskomplex alle Zwischenstufen der Kollagenfaserbildung vorhanden (Penny und Balfour 1949, Porter 1951).

b. Im Kammerwinkel

Als Bildungsort der Mucopolysaccharide des Kammer-

winkels kommen die Trabekelendothelien selbst in Frage. Da die Strukturen der Vorderkammer mesenchymalen Ursprungs sind, darf man annehmen, daß diese Endothelzellen die Fähigkeit Grundsubstanz zu bilden, bewahrt haben. Nach Ansicht vieler Autoren, wie Flaschenträger und Lehnartz 1956, Bunting und White 1956, Wassermann 1956, Grossfield, Meyer, Godman, Linker 1957, Berenson, Lumpkin, Ship werden die Mucopolysaccharide eindeutig von Fibrozyten gebildet, so daß die Endothelzellen durchaus als modifizierte Fibrozyten betrachtet werden können. Berggren 1959 ist bisher der einzige, der im Rahmen der Ophthalmologie dieser Frage experimentell nachgegangen ist. Er transplantierte beim Kaninchen Gewebe eines Kammerwinkels in die Vorderkammer des anderen Auges. Das Transplantat zeigte nach acht Tagen Proliferation der Trabekelendothelien. Auf den Zellen bildete sich eine Mucoidschicht, die sich wie normale saure Mucopolysacchariden anfärben ließ und die sich als hyaluronidasesensibel erwies. Der Verfasser zieht aus diesem Ergebnis den Schluß, daß die Hyaluronsäure des Kammerwinkels lokal, d.h. von den Endothelzellen gebildet und auf bisher ungeklärte Weise vom Kammerwasser abgebaut wird. Die Klärung dieser Frage kann als experimentelle Bestätigung unserer entwicklungsgeschichtlich-morphologisch begründeten

Auffassung gelten, daß die Trabekelendothelzellen als modifizierte Fibrozyten zu betrachten sind. Zimmermann hat mit der Alcian-blau-Methode die Beziehung der Mucopolysaccharide zu den Nuclei der Zellen untersucht und fand sie, soweit sie intrazellulär sichtbar wurden, vorwiegend in der Nähe des Nucleus. Besonders dicht liegt dieses Material in den Zellen der pore tissue. Er schließt aus der Beobachtung, daß die Mucopolysaccharide dort am reichlichsten färbbar sind, wo die Zellen am dichtesten liegen, daß ihr Bildungs-ort die Zellen sind. Garron 1959 bestätigt seine Befunde.

III. Die biologische Funktion der Mucopolysaccharide und ihre mögliche Bedeutung im Kammerwinkel.

Die biologische Funktion der Mucopolysaccharide muß heute noch weitgehend aus ihren verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften und ihren Veränderungen unter experimentellen Bedingungen erschlossen werden. Für die Aussagen der biochemischen Untersuchungen in vivo gilt, daß die Mucopolysaccharide immer zusammen mit Proteinen und Polysacchariden anderer Art vorkommen. Diese sind Substanzen, die noch weniger erforscht sind, deren Bedeutung aber auch im Rahmen unserer Darstellung der Mucopolysaccharid-Funktionen nicht übersehen werden darf. Im Kammerwinkel scheint die Hyaluronsäure allerdings nahezu rein vorzuliegen.

Die Mucopolysaccharide besitzen aufgrund ihrer starken Quellbarkeit sicher eine mechanische Funktion. Ihre Viscosität verleiht ihnen die Fähigkeit eines idealen Füllstoffes zwischen Zelle und faserigen Bestandteilen.

Bei den im Rahmen der Akkommodation auftretenden Raumverschiebungen innerhalb des Trabekulums ist nur eine so beschaffene Substanz in der Lage, Form und Stabilität des Kammerwinkels aufrecht zu erhalten (Jensen, Koefoed, Vilstrup und Vilstrup 1955).

Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die Wasserspeicherung. Die Hydratation des Gewebes ist direkt abhängig von Gehalt und Polymerisationsgrad der Hyaluronsäure (Day 1948, Kulonen 1952, Boas und Foley 1954, Fessler 1957).

Eine pathologische Veränderung der Hyaluronsäure bedingt ein verändertes Wasserbindungsvermögen. Es ist anzunehmen, daß der Wassertrinkversuch bei Glaukom deshalb positiv wird, weil die Hyaluronsäure im Kammerwinkel entweder quantitativ oder qualitativ verändert ist. Dies gilt um so mehr, als im Prädilektionsalter des Glaukoms aufgrund der altersbedingten Verminderung des Mucopolysaccharid -Gehaltes (Linzbach 1943) das Wasserbindungsvermögen physiologischerweise herabgesetzt ist.

Die Fähigkeit der Mucopolysaccharide als Ionen austauscher zu wirken, steht im Dienste selektiver Stoffwechselvorgänge, z.B. wird auf diese Weise das Ca bei der Ossifikation lokal angelagert (Sylvén 1948, Bélanger 1955, Kent et al. 1956).

Es ist klar, daß eine Störung dieser Funktion im Kammerwinkel zu einer lokalen Anreicherung von Schlackenstoffen führen muß.

Die polaren Gruppen dieser Makroanionen ermöglichen den Aufbau von Membranpotentialen. Bei der Depolymerisation erlischt sowohl dieses Membranpotential als auch die Ionenselektivität. Auf diesem Wege wird im Epineurium die Akkommodationskonstante des Nerven beeinflusst (Lüttgau 1954).

Eine pathologische Veränderung der Mucopolysaccharide hat also auch ihre Auswirkung auf die Funktion nervaler Strukturen. Zudem sind die Mucopolysaccharide in Form der peri-, epi- und endo-neuralen Scheide auch für die Trophik des Nerven von Bedeutung. Eine Veränderung der Mucopolysaccharide muß demnach auf doppelte Weise eine Störung der nervalen Funktion bewirken. Daß bei Glaucoma chronicum simplex eine Degeneration der nervalen Strukturen, die im Kammerwinkel gefunden wurden, auftritt, zeigte Wolter 1960. Bei einer

Systemerkrankung der Mucopolysaccharide wäre auch zu erwarten, daß die Trophik anderer Nerven gestört ist. Duke-Elder 1957 weist tatsächlich auf Veränderungen des EEG bei Glaukom hin und zeigt histologische Veränderungen des Nervus opticus bis zum Chiasma.

Da die Endolymphe des Innenohres zum großen Teil aus Hyaluronsäure besteht, ist zu erwarten, daß sich pathologische Veränderungen derselben in einer Innenohrschwerhörigkeit auswirken.

Die Beziehungen zwischen Glaukom und Innenohrschwerhörigkeit sind vielfach beobachtet worden. Ten Doesschate et al. 1954, 1955 sprechen bei der Innenohrschwerhörigkeit geradezu von Glaukom des Innenohres (Tillé 1937, Ciurlo 1937, Cristini und Cristini 1950, Bietti 1952, Bietti und Porta 1952, Ten Doesschate 1954, 1955).

Ist eine Veränderung der Endolymphe Ursache der Hypakusie, so müßte auch eine Veränderung der Funktion des Vestibularorgans erwartet werden. Tatsächlich wird von vielen Autoren ohne Kenntnis dieses Zusammenhanges ein gleichzeitiges Auftreten von Menière-Syndrom und Glaukom berichtet (Kurz 1938, Godtfredsen 1949, 1950, Bottino 1951, Fontana und Cristiani 1951).

Wie oben erwähnt, ist die Hyaluronsäure nach

Menge und Qualität für den Diffusionsvorgang innerhalb des extrazellulären Raumes verantwortlich. Sie ist nicht nur auf diese Weise, sondern auch im Sinne einer "Prägung" an der Fibrillogenese beteiligt (Randall 1954, Randall, Fraser, Jackson, Martin, North 1952).

Eine Störung der Kollagenfaserbildung, wie sie bei primär chronischem Glaukom beschrieben wird (siehe oben), ist also die Konsequenz eines gestörten Mucopolysaccharid-Stoffwechsels.

Die Synthese der Hyaluronsäure ist noch nicht geklärt. Mit großer Wahrscheinlichkeit kommen Glucuronsäure und Hexosamin als Vorläufer der zunächst monomeren Grundbausteine infrage. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß als Vorstufe der Glucuronsäure anscheinend das ganze Glucosemolekül aus dem Zuckerstoffwechsel übernommen und eingebaut wird (Dorfman 1955. Siehe auch Topper und Lipton 1952, Roseman, Moser, Abeler, Ludowieg und Dorfman 1952).

Eine langdauernde Störung des Zuckerstoffwechsels müßte sich also auch durch Störung des Mucopolysaccharid-Stoffwechsels im Kammerwinkel manifestieren. Hinweise dafür zeigen die Berichte von Armstrong, Daily, Dobson, Girard 1960. Sie finden bei Diabetikern eine signifikant erhöhte

Glaucomhäufigkeit im Vergleich zur normalen Bevölkerung. Ihre statistischen Untersuchungen wurden an einer Diabetesklinik durchgeführt. Eine sich auf den intraocularen Druck auswirkende Beziehung zwischen Zuckerstoffwechsel und Mucopolysacchariden des Kammerwinkels findet auch Cristianson 1948.

Störungen des Hyaluronsäurestoffwechsels im Kammerwinkel können in Analogie zum übrigen Bindegewebe an folgenden Stellen angreifen:

Intrazellulär: Bei der Produktion der Grundbausteine;
bei der Synthese (durch Störung des Fermentsatzes).

Extrazellulär: Bei den für die Polymerisation verantwortlichen Faktoren (Milieuveränderungen, d.h. Ionen- und pH-Verschiebungen);
beim Abbau und Abtransport der Stoffwechselendprodukte.

IV Mucopolysaccharide im Alterungsprozess:

Das Altern ist ein biomorphotischer Prozess, der nicht zuletzt seinen Ausdruck findet in einer anhaltenden Veränderung der hormonellen Steuerungsmechanismen. Die beobachteten Veränderungen der Grundsubstanz im Verlauf des Alterns sind zweifellos eine Folge des sich dauernd wandelnden Endokriniums. Obwohl hier große Unterschiede zwischen

den verschiedenen Spezies und sogar zwischen den verschiedenen Individuen existieren und bis jetzt keine quantitativen Untersuchungen vorliegen, bestehen zwischen den einzelnen Beobachtungen doch entscheidende Übereinstimmungen. Leider wurden diese Gesetzmäßigkeiten an den Kammerwinkelgeweben bisher nicht untersucht. Wir sind daher gezwungen, die Art der Veränderungen zunächst an anderen untersuchten mesenchymalen Geweben darzustellen. Daß diese Beobachtungen Gesetzmäßigkeiten entsprechen, die auch auf das Trabekulum zu übertragen sind, muß experimentell noch bestätigt werden.

Übereinstimmend wird von den Untersuchern festgestellt, daß die Interzellulärsubstanz mit den Mucopolysacchariden und anderen in ihr enthaltenen Komponenten im jungen, wachsenden Organismus weit in den Vordergrund tritt. Im alternden Gewebe tritt sie jedoch zugunsten der Faserstrukturen stark zurück (Campani und Reggianini 1955, Angevine 1950, Maurer und Hudack 1952, Seelich 1952, Banfield 1954).

Nach den Untersuchungen von Loewi 1953, Kuhn und Leppelmann 1957 und Shetlar und Masters 1955 nimmt der Chondroitinsulphatgehalt des menschlichen Rippenknorpels von der Geburt bis in das hohe Alter kontinuierlich ab.

Der Kollagen-Mucopolysaccharidquotient im Knochen

steigt während des Lebens laufend an (Sobel, Marmorston und Moore 1954, Godard 1951, 1952, Bélanger 1954, Sobel 1955).

Obwohl im Nucleus pulposus nach den Untersuchungen von Hirsch, Paulson, Sylvén und Snellman 1952 die Mucopolysaccharidkonzentration gleich bleibt, so erhöht sich der Kollagengehalt mit zunehmendem Alter doch so, daß sich die Relation zwischen Faserstrukturen und Grundsubstanz ebenfalls zugunsten der Faserstrukturen entwickelt. Die dort häufig beobachteten degenerativen Prozesse betreffen vor allem den Mucopolysaccharidstoffwechsel.

Der Permeabilitätsverlust der Kapillaren im Alter ist vor allem durch eine Veränderung der Hyaluronsäure in der pericapillären Scheide bedingt (Angevine 1950). Ries 1955, Lang 1957, Boas und Foley 1954 beschreiben eine Verminderung des Hexosamingehaltes bindegewebiger Strukturen des Auges. Der Hexosamingehalt kann weitgehend dem Mucopolysaccharidgehalt gleichgesetzt werden (Gibian 1959).

Schweer 1956, Schweer und Südhof 1955, Glees und Josten 1955 stellen eine in Abhängigkeit zum Alter verlaufende Veränderung der Hyaluronsäurekonzentration im Rinderglaskörper fest. Schweer 1956 findet ähnliche Verhältnisse beim Menschen. Bei

zwei- bis dreimonatigen Rindern liegt die Hyaluronsäurekonzentration im Glaskörper bei 175 /ml.

Bis zu 6 1/2-jährigen Tieren steigt sie auf 430 /ml an und sinkt später wieder auf 300 /ml ab.

Ähnliche Verhältnisse scheinen in der Intima der Aorta vorzuliegen. In pathologischen Fällen sinkt die Mucopolysaccharidkonzentration im Alter dort interessanterweise nicht. Bunting und Bunting 1953 finden dabei eine erhöhte Chondroitinsulfatkonzentration.

Offenbar läuft nicht nur eine quantitative Veränderung ab, sondern, wie verschiedene Beobachtungen zeigen, vollzieht sich auch eine qualitative.

Angevine 1950 findet z.B. in embryonaler Grundsubstanz niemals Chondroitinsulphat B. Im wachsenden Kalbsknochen lassen sich Hyaluronsäure, Chondroitinsulphat A und C und keratosulphatähnliche Fraktionen darstellen. Im Alter dagegen ausschließlich Chondroitinsulphat A (K. Meyer, Davidson, Linker und Hoffmann 1956).

Es ist zu erwarten, daß auch im Kammerwinkel ähnliche altersabhängige Veränderungen der Hyaluronsäure und der Faserstrukturen ablaufen und daß diese Veränderungen eine erhebliche Rolle für die Disposition zum Glaucoma chronicum simplex spielen.

Daß die Abflußbarriere im Alter tatsächlich ver-

ändert ist, beschreiben Magdalena-Castineira 1955, Diaz-Dominguez und Ruiz-Barranco 1955, Weekers, Watillon und de Rudder 1956, Becker und Constant 1956, Becker 1958.

Auf die Beobachtungen von Sklerosierung, Hyalinisation, Proliferation, Grundsubstanzvermehrung und Faserverdickung im Alter sei hier nicht näher eingegangen. Wir verweisen auf die diesbezügliche Literatur bei de Vries 1907, Henderson 1910, Verhoeff 1912, Elschnig 1928, Lubarsch 1937, Rones 1938, Barkan 1938, Bangerter und Goldmann 1941, Schwarz 1943, Troncoso 1947, Stieve 1949, Friedenwald 1952, Wolff 1954, Teng, Paton und Katzin 1955, Ashton, Brini und Smith 1956, Theobald und Kirk 1956, Rohen und Unger 1959, 1960 und andere.

Die bisher beobachteten Veränderungen der mesenchymalen Strukturen im Kammerwinkel sollen kurz dargestellt werden.

V. Veränderungen der mesenchymalen Gewebe des Kammerwinkels bei Glaukom.

Theobald und Kirk 1956 fanden bei ihren Untersuchungen an glaucomatösen Augen Verdickungen und Sklerosierungen des Trabekelbalkens, der Sammelkanälchen und eine Verengung des Schlemmschen

Kanals. Die pore tissue war schwammartig aufgetrieben und enthielt starke Pigmentablagerungen.

Teng, Katzin und Chi 1957 finden bei Glaukom Veränderungen im Trabekulum. Sie glauben, daß der Prozeß an der Innenwand des Schlemmschen Kanals beginnt und sich von hier sowohl auf die Sammelkanälchen und zum skleralen Gefäßplexus hin als auch auf das Trabekelgeflecht ausdehnen kann. Es kommt zu Destruktionen der kollagenen Fasern wie Granulierung und Auflösung bis zum vollständigen Verschwinden derselben. Die als elastische Fasern angesprochenen Strukturen sollen widerstandsfähiger sein. Durch die in einer zweiten Phase einsetzende Endothelproliferation kommt es im Trabekelsystem und in den abführenden Gefäßen zu Adhäsionen und Obliterationen. In dem pathologischen Ablauf sehen die Autoren also zwei Phasen: Eine "degenerative", deren Ursache nicht bekannt ist, und eine "reaktiv-proliferative".

Im frühen Stadium der proliferativen Phase sind die Endothelien stark oedematös verändert und das Gewebe erscheint besonders hydrophil. Später ist das destruierte Gewebe wieder von Endothelien bedeckt. Die Hydratation des Gewebes läßt nach und ein verdichteter Gewebsbezirk bleibt zurück. Obwohl an einigen Stellen Zeichen einer Re-

kanalisierung vorhanden sind, existiert nirgends ein sicheres Zeichen einer wiederhergestellten Funktion. Die Autoren glauben, daß nach Zugrundegehen der Endothelien die Zwischensubstanz (Matrix) durch das Kammerwasser angegriffen wird, ihre charakteristische Anfärbbarkeit verliert und es zu einer Fragmentation der kollagenen Faserstrukturen kommt. Sie berichten von einer großen Variabilität der Matrix und finden in glaukomatösen Augen eine starke Vermehrung der Mucopolysaccharide. Rohen und Unger 1960 bestätigen diese Beobachtungen an zahlreichen lebensfrisch fixierten Elliottrepanaten, bei denen sie bei 80% der primärchronischen Glaukomfälle die Veränderungen am Filterwerk beobachten, die Teng, Katzin und Chi beschreiben. Sie werfen 1959 die Frage auf, ob die "Substanzaufgaben der Trabekellamellen" nicht als ein "wesentliches Substrat pathologischer Reaktionen im Bereich der Kammerbucht" anzusehen sind und bezeichnen die Kanalinnenwand sowie das glykoproteidhaltige Lamellensystem des Filterwerks als die funktionell wahrscheinlich wichtigsten Elemente des Abflusssystems der Kammerbucht. In allen Glaukomaugen sehen sie gelegentlich auffallend stark verdickte Trabekellamellen, deren Schneidbarkeit herabgesetzt und deren "flächenhaft abgelöste Membranen

stellenweise sogar brüchig geworden wären". Sie schließen daraus auf eine qualitative Veränderung der Kammerbuchtgewebe. In unserem Zusammenhang ist weiterhin interessant, daß sie bei absolutem Glaukom auch Basalmembranverdickungen der sub-endothelialen Corneamembran finden, während die Descemet'sche Schicht unverändert bleibt (siehe Reaktionen der mesenchymalen Strukturen auf erhöhten intraocularen Druck).

Kornzweig 1959 fand bei langdauerndem Glaukom seiner Ansicht nach charakteristische Veränderungen im Trabekulum und im Schlemmschen Kanal. Er spricht von Sklerosierung und Verdickung der Trabekulae, Verfilzung der Lamellen und einer so bedingten Verengung und Obliteration der intertrabekulären Räume. Ebenso beobachtet er eine mit diesen Veränderungen gekoppelte stellenweise Verengung und sogar Occlusion des Schlemmschen Kanals. In einigen Schnitten sieht auch er wie Teng, Paton und Katzin in der Nähe des Schlemmschen Kanals "degenerative" Zonen. Die Pigmentation des Trabekulums ist häufig, jedoch lehnt er es ab, darin einen Faktor der Glaukomätiologie zu sehen, da er viele Augen alter Patienten gesehen hat, die ähnliche und noch stärkere Pigmentation aufwiesen, ohne daß ein Glaukom vorhanden war. Die Veränderungen der Cornea und Iris scheinen seinen Unter-

suchungen nach später einzusetzen, da er sie nur im Stadium des absoluten Glaukoms gefunden hat. Er benutzte zu diesen Untersuchungen drei Augenpaare, die er sechs bis zehn Stunden post mortem enucleiert hat.

Becker 1959 führte seine Untersuchungen an Augen von Patienten durch, die klinisch über längere Zeit kontrolliert werden konnten. Er versuchte, eine Beziehung zwischen dem klinischen Bild und dem histologischen Befund des Kammerwinkels zu finden. Als Kontrolle diente eine große Zahl von Augen ohne Glaukombefund. Er findet in der Gruppe der nicht glaucomatösen Augen keine starken Veränderungen, während bei den glaucomatösen Augen in allen Fällen zum Teil schwere Veränderungen vorliegen. In neun Fällen hat er eine Proportionalität zwischen Abflußleichtigkeit und schaumiger Degeneration beschrieben ("foamy degeneration"). Unter diesem Begriff ist ein histologisch nicht ganz exakt zu fassender Prozeß zu verstehen, der fast ausschließlich in glaucomatösen Augen zu finden ist. Er ist charakterisiert durch Zellvacuolisierung und Zellschwellung, verbunden mit Veränderungen im angrenzenden Trabekulum. Vorwiegend ist er in der pore tissue lokalisiert. Auch dieser Prozeß ist aber offenbar nicht pathognomonisch für Glaukom. Ashton findet die schaumige Degene-

ration auch in Augen, die ein malignes Melanom haben, lehnt aber aufgrund der Untersuchungen Beckers und Kornzweigs ihre Bedeutung in der Glaukomätiologie nicht ab. Die Entstehung der schaumigen Degeneration bei Melanom schreibt er den bei dieser Erkrankung entstehenden Nekrotoxinen zu. Interessant ist, daß die schaumige Degeneration auch in diesem Falle eine Erhöhung des Abflußwiderstandes bedingt. Becker hat bei Melanomaugen häufig flachere Tonographiekurven erhalten als bei normalen. Er schätzt, daß 30 bis 40% aller Melanomaugen abnormale Tonographiekurven zeigen.

In 11 Fällen hat er die Beziehung von schaumiger Degeneration und Alcian-blau-Reaktion aufgestellt. Bei Glaukom scheint nach diesen Untersuchungen die Mucopolysaccharid-Produktion erhöht zu sein und in Fällen schwerster Zellschädigung eingestellt zu werden.

Bei Glaukom beobachtet Wolter 1960 ähnlich wie Kornzweig 1959 Anschwellen und Proliferation der Trabekelendothelien, Pigmentablagerung in und um die Trabekelendothelien, sklerotische Veränderung der Trabekulae. Verdickung der Matrix und in einzelnen Fällen Granulierung des Kollagenkerns sowie chronisch degenerative und reaktive Ver-

änderungen der nervösen Strukturen. Er hält lediglich die Veränderung der Trabekelendothelien wie Proliferation und oedematöse Entartung sowie die degenerativen und reaktiven Veränderungen der nervösen Strukturen für glaukomspezifisch. Die Proliferation steht nach seiner Ansicht der normalen Altersveränderung schon allein deshalb entgegen, weil der Alterungsprozeß im Organismus im allgemeinen durch einen Zellschwund charakterisiert ist. Er stellt weiterhin eine mit der Sklerose parallel verlaufende hyaline Entartung der an das Trabekel grenzenden Bezirke fest.

Flocks 1959 findet bei seinen Untersuchungen der Faktoren, die den organisch fixierten erhöhten Abflußwiderstand beim Glaukom bedingen, folgende Veränderungen (Der Abflußwiderstand ist deshalb organisch fixiert, weil er , wie Becker, Constant, François, Rabey und Neetens, Grant und Trotter durch Perfusionsversuche gezeigt haben, nach Enucleation des Auges unverändert bleibt): Verengung und stellenweise Obliteration des Schlemmschen Kanals. Trabekelverdickung und Zellvermehrung im Trabekulum cribriforme. Revascularisation des obliterierten Schlemmschen Kanals. Verdickung des Kollagenkerns. Hyalinisation des gesamten Trabekulums, besonders der pore tissue. Einige der Veränderungen werden auch in normalen

Augen gefunden, nicht aber die schweren wie Vascularisation, Fibrose und Hyalinisierung, die zu totalem Verlust der normalen Architektur führen. Diese letztgenannten Veränderungen hält der Autor für charakteristisch für das Primär-glaukom.

VI. Beeinflussung der Abflußbarriere durch
Einwirkung auf die Grundsubstanz im
Kammerwinkel.

a. Hyaluronidase

Nach Ansicht einiger Autoren dient die Hyaluronsäure der Funktion des Kammerwasserabflusses, da sie in auffallender Weise im Bereich des Trabekulums angereichert erscheint. Sie könnte diese Funktion durch reversible Veränderung ihrer polymeren Struktur ausüben, indem sie die Permeabilitätsverhältnisse der Innenwand des Schlemmschen Kanals verändert oder die Kammerwasserpassage im interlamellären Raum steuert. François und Mitarbeiter 1956 stellten z.B. fest, daß bei Röntgen-Kontrastdarstellung des Kammerwinkels nach Hyaluronidaseperfusion die intertrabekulären Räume weiter erschienen und sich besser mit Kontrastmittel füllen ließen.

Der Gedanke, durch Depolymerisation der Hyaluronsäure mit Hyaluronidase den intraocularen Druck

zu beeinflussen, stammt von K. Meyer 1947. Moore und Shahan injizierten als erste 1948 Testes-hyaluronidase in die Vorderkammer lebender Ka-ninchen und beobachteten daraufhin ein rascheres Verschwinden von Tuschepartikeln aus dem Kammer-winkel. Linn und Ozment haben 1950 den Gedanken Meyers ebenfalls experimentell zu verifizieren versucht. Ihre Enzympräparate waren jedoch so wenig gereinigt, daß sie lediglich entzündliche Reaktionen beobachten konnten. Erst Bárány und Mitarbeiter 1954, 1955, 1956 konnten durch Per-fusion mit Hyaluronidase den Abflußwiderstand bis zu 50% senken. Diese Experimente waren der Anfang einer Fülle von Untersuchungen der Hyaluron-säure und ihrer Funktion im Kammerwinkel. Bárány und andere vertreten die Ansicht, daß Aufbau und Abbau der Hyaluronsäure im Kammerwinkel ent-scheidend für die intraoculare Druckregulation sind. Auf der Suche nach einem lokalen, den Hyaluronsäurestoffwechsel steuernden Prinzip dachte man zunächst an die Hyaluronidase. Der Hyaluronidaseeffekt auf die Abflußbarriere wurde von vielen Autoren bestätigt (Bárány 1955, Grant und Trotter 1955, François, Rabaey und Neetens 1956, François und Rabaey 1956, Pedler 1956, Weekers, Watillon und de Rudder 1956, Berggren und Vrabec 1957, Ruiz-Barranco et al. 1958, Kornzweig 1959).

Inzwischen ist es jedoch nicht gelungen, den Hyaluronidase-Mechanismus als physiologisch nachzuweisen. G. Mayer und Mitarbeiter 1956 zeigten mit Hilfe sehr empfindlicher bakteriologischer Nachweismethoden, daß weder in Iris, Cornea, Ziliarkörper noch im Kammerwasser Hyaluronidase vorhanden ist. Langley und McCulloch 1958 kamen aufgrund viscosimetrischer Methoden zu dem selben Ergebnis.

b. Ascorbinsäure

Nachdem die Ascorbinsäure in der Nebennierenrinde entdeckt worden war, wurde sehr bald ihre Bedeutung für das Bindegewebe erkannt.

Die Ascorbinsäure beeinflusst nicht nur die Mucopolysaccharid-Synthese in der Zelle, sondern ist auch verantwortlich für die ordnungsgemäße Verkettung der Polysaccharid- und Polypeptidketten im extrazellulären Raum. (Flaschenträger und Lehnartz 1956). Dadurch wird sie auch wichtig für die Fibrillogenese. Unter Ascorbinsäuremangel finden Gersh und Catchpole 1949, Bunting und White 1950, Opsahl und Duran-Reynals 1956, Persson 1953 u.a. eine gesteigerte Bildung pathologischer Mucopolysaccharide. Cristiansson 1957, 1958 stellt fest, daß unter Ascorbinsäuremangel die Hyaluronsäuremoleküle nicht mehr ausreichend

polymerisiert werden und der Hyaluronsäuregehalt insgesamt reduziert ist. Das hat z.B. im Glaskörper eine erhöhte Wasscranlagerung und damit eine Quellung zur Folge. Penny und Balfour 1949, und Klemperer 1950 zeigen, daß unter Ascorbinsäuremangel die Mucopolysaccharid-Synthese unter fettiger Degeneration der Fibrozyten eingestellt wird. Karas und Mitarbeiter 1955 können die aus klinischen Beobachtungen bei Skorbut schon lange vorher geäußerte Vermutung durch histologische Untersuchungen bestätigen, daß sich Ascorbinsäuremangel in einer Schädigung der perivaskulären Scheide manifestiert.

Harris 1933 und Müller 1933 berichten erstmalig über eine auffallend hohe Ascorbinsäurekonzentration im Kammerwasser. Goldmann und Buschke 1935 machen eine aktive Sekretion der Ascorbinsäure durch die Blutkammerwasserschranke wahrscheinlich. Pierie und van Heyningen geben 1956 folgende Werte an:

	<u>Plasma</u>	<u>Kammerwasser</u>
Kaninchen	0,41	28,6 - 40,6
Rind	0,11 - 0,8	3 - 18
Mensch	1,75	21,4
	mg/100 ml.	

Becker bestätigt 1959 diese erheblichen Konzentrationsunterschiede.

Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die Ascorbinsäure eine erhebliche Rolle für die intakte Abflußbarriere zu spielen hat, weil ohne sie ein ordnungsgemäßer Stoffwechsel der bindegewebigen Kammerwinkelstrukturen undenkbar ist. Für unseren Zusammenhang ist die Beobachtung von Wolbach-Howe 1955 wichtig, daß die Ascorbinsäure lediglich für den Stoffwechsel der pericapillären bindegewebigen Matrix erforderlich ist, nicht aber für die Endothelzellen der Capillarwand (z.B. des Schlemmschen Kanals). Interessant sind weiterhin die experimentell gesicherten Zusammenhänge zwischen Ascorbinsäure und Nebennierenrinde. Nach den Untersuchungen von Lepri 1954 ist ein Zusammenhang denkbar zwischen der Ascorbinsäurekonzentration im Kammerwasser und Nebennierenrinden-System. Er beschreibt, daß nach ACTH-Gaben die Ascorbinsäurekonzentration des Kammerwassers absinkt. Cucco und Montanari 1951 stellen unter dem Einfluß von ACTH eine Verminderung der depolymerisierenden Aktivität des Kammerwassers fest. Diese Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse nicht nur direkt den Bindegewebsstoffwechsel beeinflusst, sondern auch durch eine Veränderung der Ascorbinsäurekonzentration. Eine Beziehung zwischen Ascorbinsäurekonzentration im Kammerwasser und dem intraocularen Druck wurde bisher noch nicht untersucht.

c. Corticosteroide

Klinische Beobachtungen der letzten Jahre deuteten immer wieder auf einen Zusammenhang zwischen dem Endokrini~~um~~ und der Augendruckregulation hin. Da die Abflußbarriere jedoch als bindegewebiges Substrat hormoneller Steuerungsvorgänge nicht beachtet wurde, blieben diese Beobachtungen unerklärt. Bevor wir näher auf diese Zusammenhänge eingehen, seien aus der Fülle der Beobachtungen einige markante Fälle erwähnt. So berichten Arén und Skanse 1955 über 5 Patienten mit Akromelagie und Glaukom. Aufgrund tonographischer Studien kommen die Verfasser zu dem Schluß, daß die Abflußleistung vermindert ist. Covell 1958 berichtet von 3 Fällen, in denen die systematische Steroidanwendung zu intraocularer Druckerhöhung führte. Ein Patient hatte ein Jahr lang wegen Arthritis ACTH, zuletzt reduziert auf 50 mg Meticorten genommen. Eine 59-jährige Frau, deren Mutter Glaukom gehabt hatte, nahm über längere Zeit täglich 50 mg Metocorten. Ihr Augendruck stieg auf 32 mm Hg. Hier erscheint es allerdings nicht sicher, ob die Druckerhöhung auf die Hormonwirkung zurückzuführen ist, oder ob bei dieser erblich disponierten Frau das Glaukom zufällig in dieser fraglichen Zeit manifest wurde. Vielleicht

war sie aufgrund ihrer Glaukomdisposition auch besonders empfindlich gegen Steroide. Eine 65-jährige Frau, deren Augendruck nachgewiesenermaßen über 8 Jahre normal gewesen war, nahm über mehrere Jahre Cortison. Sie kam zur Behandlung mit einem intraocularen Druck von 65 mm Hg links und 22 mm Hg rechts.

Harris 1960 berichtet von einem Patienten, der wegen einer Neurodermie allgemein und örtlich Corticosteroide und ACTH über einen Zeitraum von 7 Jahren erhalten hatte. Es entwickelte sich ein Glaukom, das therapieresistent war, so daß eine Filterungsoperation notwendig wurde. In der postoperativen Phase stieg der intraoculare Druck noch zweimal nach oraler Steroidbehandlung an. In der Familienanamnese ließ sich kein Glaukom nachweisen. Der Verfasser wirft die Frage auf, ob es sich bei diesem Glaukom um eine Nebenwirkung der Steroidtherapie oder um eine Beteiligung der Augengewebe an der Systemerkrankung handelt.

Laval und Collier 1955 beschreiben ebenfalls Veränderungen des intraocularen Druckes durch Corticoidgaben. Da es sich bei diesen Fällen jedoch um bereits veränderte Augen (Uveitis) handelt, lassen sich aus den hier beschriebenen Druckänderungen keine gültigen Schlüsse ziehen.

Francois 1954 berichtet von zwei Patienten, bei denen sich nach langer lokaler Cortisonbehandlung eine Augendruckerhöhung entwickelte.

Kosaki, Nakatani und Azuma 1958 untersuchten den Effekt von DOCA über 10 Wochen und verfünffachten die Dosis dann bei mehr als der Hälfte der Tiere. Der intraoculare Druck zeigte größere Schwankungen und tendierte zum Anstieg. Die Ergebnisse der Tonographie weisen auf eine Veränderung der Kammerwasserbildung und des Kammerwasserabflusses hin. Der Blutzucker und der Blutdruck stiegen leicht an, die Zahl der Eosinophilen fiel leicht ab. Das Körpergewicht änderte sich nicht wesentlich. Die letztgenannten Veränderungen entsprechen den oben beschriebenen Allgemeinreaktionen auf Steroidhormone.

Chandler berichtet 1955, daß bei Glaukompatienten durch Applikation beliebiger Steroide eine Drucksteigerung eintritt, die therapeutisch nicht mehr kontrollierbar ist. Nach Absetzen der Corticoidtherapie fällt der Druck auf die alte Höhe. Die dabei beobachteten Elektrolytverschiebungen entsprechen den normalen Steroidwirkungen.

Becker stellt fest, daß Corticoide die Anpassung des Kammerwinkels an eine veränderte Kammerwasserdynamik verhindern.

Linnér 1959 registrierte eine Zunahme der Kammerwasserbildung nach Prednisolongabe bei 25 Versuchspersonen. 2 - 6 Stunden nach der Lokalapplikation stellte er eine reversible Druckerhöhung fest. Abflußwiderstand, episkleraler Venendruck und Skleralrigidität waren nicht verändert. Er sieht hierin eine direkte funktionelle Beziehung zwischen Nebennierenrinde und Augendruck. Da diese Versuche über verhältnismäßig kurze Zeit liefen, ist damit noch nichts über die Wirkung einer länger dauernden erhöhten Steroideinwirkung auf die Kammerwinkelstrukturen gesagt.

VII. Bedeutung der Corticosteroide für mesenchymales Gewebe.

Die Ausschüttung der Nebennierenrindenhormone wird durch das ACTH gesteuert, wie umgekehrt der Nebennierenrindenhormonspiegel im Plasma die Ausschüttung von ACTH reguliert (Rein und Schneider 1956). Wie weit daneben nervöse Regulationsmechanismen in diesen Funktionskreis eingeschaltet sind, sei hier nicht besprochen (wir verweisen auf die Arbeiten von F. Hoff).

Die Hormone der Nebennierenrinde haben die Aufgabe, den Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel sowie den Mineralhaushalt zu steuern. Obwohl sich die Grenzen nicht scharf ziehen lassen, spricht

man von Gluco- und Mineralocorticoiden. Die ersteren dämpfen die entzündlichen Reaktionen, die letzteren wirken prophlogistisch.

Starke glucocorticoide Wirkung besitzen Cortison (17 - Oxy - 11 - dehydrocorticosteron), Hydrocortison (17-Oxy-corticosteron) und Corticosteron. Gibt man im Versuch ausreichende Mengen von Glucocorticoiden, so kommt es zu einer Verstärkung der Glyconeogenese, vorwiegend aus Fett. Glycogen wird in Leber und Muskulatur abgelagert. Durch die starke Glykoneogenese kommt es zu einer Störung der Zuckerverwertung und damit zu einer Störung des Fettabbaues (Acidose). Rest-N und Blutzucker steigen an, Plasmaalbumine und Aminosäuren sind im Blut vermehrt. Die Glucocorticoide hemmen die Glucoseverwertung im Zellinnern, d.h. sie greifen in den intermediären Stoffwechsel der Zelle ein. Ein Überangebot von Glucocorticoiden kann die Glucoseverwertung bis zum Steroiddiabetes nehmen. Gleichzeitig besteht eine Glycosurie, da die Nierenschwelle herabgesetzt ist (Weißbecker 1958).

Zu der Gruppe der Mineralocorticoide zählen: 11-desoxy-corticosteron und vor allem Aldosteron. Letzteres unterscheidet sich vom Corticosteron durch eine Aldehyd- anstatt einer Methylgruppe

in Stellung 13. Unter Gabe dieser Corticoide kommt es zu einer allerdings nicht obligaten Na-Retention mit Vermehrung des interzellulären Wassers und Verlust von Kalium.

a. Glucocorticoide.

Die Wirkung der Glucocorticoide auf mesenchymale Strukturen ist in zahlreichen Experimenten untersucht worden.

Castor und Baker 1950 haben bei lokaler Applikation von C o r t i s o n eine Verminderung der Fibroblasten der Rattenhaut festgestellt, eine Verminderung der Grundsubstanz und eine Veränderung der kollagenen Fasern zu einer kompakten, fast homogenen Masse.

Ragan, Howes, Plotz, Meyer und Blunt 1949 zeigten, daß Cortison die Wundheilung wesentlich verlangsamt. Diese Beobachtung wurde von Baker und Whitaker 1950 und anderen bestätigt. Vascularisation, Bildung der Grundsubstanz und Faserbildung sind gehemmt. Howes, Plotz, Blunt und Ragan 1950 zeigten an Ratten, daß die Fibroplasie in Wunden durch Cortison herabgesetzt wird. Die gleiche Beobachtung machten de Brux und Boistesselin 1953. Sie fanden unter dem Einfluß von Cortison die Fibroblasten des Granulationsgewebes klein und abgeflacht. Die Zellen besitzen keine Zytoplasma-

ausläufer, die Kollagenfaserbildung ist gestört und die Mucopolysaccharidfärbungen fallen negativ aus.

Die Untersuchungen von Taubenhaus 1953 zeigen, daß unter Cortison die Fibrozyten klein und schmal, ihr Kernnetz auffallend dicht wird. Die Fasern sind kürzer als gewöhnlich, ihre Anzahl erscheint vermindert. Da die Länge ihrer elektronenmikroskopischen Einheiten unverändert ist, sie aber verbreitert sind, nimmt der Verfasser an, daß das Cortison die Apposition neuer Fasereinheiten hemmt. Er beobachtete, daß dicke kollagene Fasern aufgelockert werden und schließt daraus auf eine Herabsetzung der Fibrillencohäsion. Taubenhaus betont jedoch, daß die beschriebenen Veränderungen nicht in Gewebskulturen auftreten. Ihr Ausbleiben in Gewebskulturen läßt darauf schließen, daß bei ihrer Entstehung Co-faktoren eine Rolle spielen. Diese Beobachtungen finden Bestätigung in den Arbeiten folgender Autoren: Baldrige, Kligman, Lipnik und Pilsbury 1951, Cornman 1951, Meyer, Tripod, Groß, Desaulles und Schar 1952.

Die Bildung saurer Mucopolysaccharide im Zellinnern und ihr Auftreten in ihrer Umgebung wird durch Cortison in der Gewebskultur deutlich gehemmt (Mancini und Sacerdote-de-Lustig 1951).

Junkmann 1955, Schiller und Dorfman berichten von einer Hemmung des Hyaluronsäurestoffwechsels in der Rattenhaut durch Cortison und Hydrocortison. Hartmann und Ebrecht 1954 weisen mit ihren Untersuchungen eine Abnahme von Chondroitinsulphat der Zwischenwirbelscheiben des Kaninchens unter Cortison und Hydrocortison nach. Gleiches gilt für die Hyaluronsäure in Haut und Knochen von Ratten (Sobel und Marmorston 1954).

Ragan, Howes, Plotz, Meyer, Blunt und Lattes 1950 finden, daß unter Gabe von ACTH und Cortison die Frakturheilung stark verlangsamt ist. Während normalerweise die Kallusbildung nach vier Tagen einsetzt, zeigten sich bei mit Cortison behandelten Tieren erst nach acht Tagen schwache Zeichen von Fibroplasie.

Über die Verhinderung pleuraler und peritonealer Adhäsionen als Folge von Entzündung und eingebrachten Fremdkörpern durch ACTH und Cortison berichten Ducommun und Mach 1950 und Scheinberg und Saltzstein 1951. In allen diesen Experimenten ist der hemmende Effekt von Cortison auf die Neubildung von Bindegewebsstrukturen eindrucksvoll nachgewiesen.

Als Gradmesser für die Veränderung der Zwischen-substanzen dient auch der spreading effect, d.h. die Ausbreitung von Farbstoffen im Bindegewebe, die

zusammen mit Hyaluronidase eingespritzt werden. Menkin stellte 1940 fest, daß die spreading reaction durch Nebennierenrindenextrakte vermindert wird (vergleiche auch Weinstein 1940, Castor und Baker 1950, Cole, Show und Fraser 1950, Winter und Flataker 1950, Anderson, Wiesel, Hillman und Stumpe 1951, Ceresa und Rubino 1951, Ducommun, Timiras und Dordoni 1951). Zu den selben Ergebnissen kommen mit Nebennierenrindenextrakten, Cortison und Hydrocortison bei lokaler Anwendung Opsahl 1949, Koch und Haase 1952, Zingsheim und Lange 1952. Bei allgemeiner Applikation Opsahl 1949, Winter und Flataker 1950, Beck und Ralli 1953, van Cauwenberge und Lecomte 1954, Hayes und Baker 1951, Mahaux 1954, Pellegrini und Sala 1952 und Orloff und Mahaux 1955.

Die Verminderung des spreading effects beruht auf einer strukturellen Veränderung der Hyaluronsäuremoleküle. Infolgedessen können sie durch Hyaluronidase nicht mehr abgebaut werden (Asboe-Hansen 1952, Gibian 1959, Bywaters 1951, Duff, Robinson und Smith 1951, Ekman, Thune und Truedsson 1953, Persson 1953, Asadi, Dougherty und Chchran 1956).

Eine Reihe von Autoren stellte fest, daß die Permeabilität von Bindegewebsmembranen durch Cortison in vivo und zum größten Teil auch in vitro stark herabgesetzt wird. Durch Gaben von

DOCA wird sie dagegen verstärkt. Nach den Beobachtungen von Menkin 1940, Bonavolontá und De Berardinis 1952, Geyer und Keibel 1952, verhält sich die Kapillarpermeabilität aufgrund des Mucopolysaccharidgehaltes der perikapillären Scheide analog.

H y d r o c o r t i s o n wirkt auf das Bindegewebe in derselben Weise wie Cortison. Allerdings scheint es in mancher Beziehung wirksamer zu sein. Das zeigte besonders Hollander 1951 in seinen Versuchen mit lokaler Applikation in Haut und Bändern. Es verhindert wie Cortison peritoneale Adhäsionen und Hemmung der bindegewebigen Reaktionen (Zachariae 1954). Zachariae und Moltke 1954 fanden nach lokaler Applikation ein den Cortisonwirkungen entsprechendes Verschwinden der Metachromasie der Grundsubstanz. Sundblad, Egelius und Jonsson 1956 zeigten, daß nach Hydrocortisonapplikation in Gelenkergüssen der Polymerisationsgrad der Hyaluronsäure zunimmt. Zu entsprechenden Ergebnissen waren vorher schon Bywaters 1951, Duff, Robinson und Smith 1951, Ekman, Thune und Truedsson 1953 gekommen.

Bei dem Krankheitsbild des Morbus Cushing (einem Überangebot an Corticosteroiden, vorwiegend der Glucocorticoide) zeigen sich Veränderungen der mesenchymalen Gewebe, die den experimentell

hervorgerufenen entsprechen. Das Unterhautbindegewebe zeigt eine relative Zellarmut, der Mucopolysaccharidgehalt der Grundsubstanz ist vermindert, die kollagenen, besonders die elastischen Fibrillen zeigen deutliche Veränderungen (Asboe-Hansen 1954). Die Osteoporose beim Cushingsyndrom ist sehr wahrscheinlich durch eine ungenügende Produktion der mucopolysaccharidhaltigen Matrix zu erklären (Gibian 1959). Die Gefäßwände zeigen häufig deutliche Veränderungen der bindegewebigen Anteile.

b. Mineralocorticoide

Die gegenteilige Wirkung auf die mesenchymalen Strukturen besitzen die Mineralocorticoide.

D e s o x y c o r t i c o s t e r o n, meist als Acetat (DOCA) verwendet, stimuliert die Bildung des Granulationsgewebes (Taubenhaus und Amromin 1949). Ein Effekt stellt sich jedoch immer erst nach längerer Behandlung ein. Die Fibroblasten sind groß und bipolar, die Grundsubstanz erscheint merkwürdig "glasig" verändert, die vereinzelt Kollagenfasern sind verklumpt (Taubenhaus und Amromin 1949). Zu denselben Ergebnissen kommen 1951 Pirani, Stepto und Sutherland. Während Taubenhaus und Amromin das Granulationsgewebe eines Terpentinsabszesses untersuchten, machten Pirani

und Mitarbeiter ihre Beobachtungen an den Bauchwunden von Meerschweinchen. Dadurch entfällt der proteolytische Einfluß der Leukozyten, die sich um den Terpentinsabszess herum ansammeln. De Brux und Boistesselin 1953 erzeugen durch Terpentinsabszesse bei Ratten und Meerschweinchen Granulationsgewebe. Unter dem Einfluß von DOCA erscheinen die Fibroblasten vermehrt, groß und unreif, mit großen sternförmigen Ausläufern, die sich vom Interstitium nur schwer abgrenzen lassen. Die kollagenen Fasern fehlen fast völlig, die reticulären Fibern sind peripher relativ häufig. Die metachromatische Grundsubstanz ist vermehrt. Sie reagiert insgesamt stark Hotchkiss-positiv. DOCA fördert die Osmose von Synovialmembranen und anderen Bindegewebsmembranen stark. 11-Oxy- und Hydroxycorticosteroide unterdrücken sie. Das muß als Einwirkung auf die Hyaluronsäure gedeutet werden. Seifter, Baeder und Begany 1949, Seifter, Baeder und Dervinis 1949, Seifter, Ehrich, Begany und Warren 1950, Seifter, Baeder, Begany, Rosenkranz, Jerassi, Pataki und Kaufmann 1950, Seifter 1952, Seifter, Ehrich, Baeder, Butt und Hauser 1953, Rössler 1955, Kawase, Kuhara, Fukushima und Uchida 1955 stellen bei Gabe von ACTH und Cortison eine Permeabilitätsverminderung der Bindegewebsmembranen um das 20-fache fest,

während die Permeabilität durch DOCA und Hyaluronsäure verdoppelt wird. Die Unterdrückung der Permeabilität durch Cortison läßt sich neutralisieren durch eine fünffache Dosis von DOCA oder eine 10^4 -fache Dosis von Hyaluronidase. Sie stellen fest, daß 11-Oxy-Hydroxy-Corticosteroide die Grundsubstanz so verändern, daß sie für Hyaluronsäure unangreifbar wird. Selye kommt zu denselben Ergebnissen. Die Kapillarpermeabilität läßt sich aufgrund der in der Basalmembran enthaltenen Mucopolysaccharide nach den Veröffentlichungen von Menkin 1940, Bonavolontá und De Berardinis 1952 und Weißbecker 1958 durch Cortison entsprechend beeinflussen.

c. Adrenocorticotropes Hormon

ACTH führt indirekt zu denselben Wirkungen wie Cortison. Das bestätigen Seifter 1952, Kulonen 1951 an der Synovialmembran, Birke 1953, Mahaux 1954, Carstensen und Linderholm 1952, Junkmann 1955 und Orloff und Mahaux 1954 am spreading effect. Nach längerer ACTH-Applikation tritt allerdings ein DOCA-Effekt in den Vordergrund. Daß ACTH nur über die Ausschüttung von Corticosteroiden wirken kann, beweisen die Versuche von Bergamini 1951, und Seifter, Ehrich, Baeder, Butt und Hauser 1953, in denen gezeigt wird, daß nach Adrenektomie die Wirkung des ACTH nicht eintritt.

Die proliferativen Reaktionen der mesenchymalen Strukturen werden gedämpft. Diese Wirkung kann manchmal so stark sein, daß maligne mesenchymale Neubildungen entweder ihr Wachstum einstellen oder, wenn auch nur vorübergehend, zurückgebildet werden. Die Wirkungen der ACTH-Ausschüttung sind neben dem erhöhten Spiegel der Nebennierenrinden-Hormone zum größten Teil die von Selye als "general adaption syndrome" geschilderten Stoffwechselreaktionen und Symptome. Das ACTH ist zentral in die entscheidenden Anpassungsreaktionen eingeschaltet. Für den klinischen Bereich sind die Beobachtungen Selyes wichtig, daß zwischen dem Morbus Cushing und dem Addison Syndrom eine Fülle von gestörten Adaptationsreaktionen möglich sind: zu starke, zu schwache, zu kurze oder zu lange ACTH-Ausschüttung.

Die ausgedehnten Experimente Selyes erlauben uns, eine klare Beziehung zwischen exogenen Faktoren und dem Endokrinium und damit dem Bindegewebe anzuerkennen. Grundsätzlich ist die Reaktion mesenchymalen Gewebes auf irgendwelche Einflüsse als einheitlich anzunehmen, gleichgültig, ob es sich um Haut, Gefäßwände, Knochenmark, Glaskörper, Synovialmembran, Granulationsgewebe oder entzündetes Gewebe handelt (Asboe-Hansen 1954). Wir wissen jedoch von Duran-Reynals, daß eine hormonale Affek-

tion des Bindegewebes nicht unbedingt eine "Systemerkrankung" des "Organs" Bindegewebe sein muß, sondern, daß sie in bestimmten Gewebsbezirken zu kulminieren scheint. "The reactions of the mesenchyme are both, systemic and selective" (Duran-Reynals 1954). Die exogenen Faktoren wirken in erster Linie als Stressfaktoren und wirken sich über die Hypophysen-Nebennierenachse direkt auf das Bindegewebe, zunächst wohl auf den Stoffwechsel der Grundsubstanz aus (Duran-Reynals 1954, Teorell 1935).

Erkennt man diese von einer Vielzahl von Autoren bestätigten Zusammenhänge an, so sind auch Reaktionen des mesenchymalen Gewebes im Kammerwinkel zu postulieren. Es liegt sehr nahe, die beim Glaucoma chronicum simplex beobachteten Veränderungen der Abflußbarriere mit einer Reaktion der mesenchymalen Kammerwinkelstrukturen, zunächst wohl der dort befindlichen Grundsubstanz, vor allem der pore tissue, auf hormonelle Einflüsse in Verbindung zu bringen. Möglicherweise lassen sich so die häufigen Beobachtungen erklären, daß starke emotionelle Erregungen die Abflußbarriere bzw. den intraocularen Druck beeinflussen können.

Von einem allgemeinen Stress sprechen in diesem Zusammenhang Delay und Mitarbeiter 1948, Rossi 1950 und Campbell 1952. Als besondere Belastungen

werden erwähnt: Operationen (Torres und Lucena 1948), Unfall (Egan 1955, Ourgaud und Mitarbeiter 1952, Schoenberg 1940), sexuelle Erregung (Sykes 1949, Weinstein 1954), Angst (Schoenberg 1940, Ripley und Mitarbeiter 1950, Harley 1956), Hunger (Kljačko 1952), starke Ermüdung (Vassilopoulos 1952).

Magitot stellt die Hypothese auf, daß alle Glaukompatienten emotionell gestörte Personen seien. Auch Marin Enciso 1951 halten dreiviertel aller Glaukomfälle für emotionell bedingt. Pavlov 1954 weist auf die Bedeutung der psychischen Konstitution der Glaukomkranken hin. Leydhecker hält eine Beziehung zwischen Glaukomentstehung oder -verstärkung bei heftigen seelischen Belastungen, die sich über längere Zeit erstrecken, für wahrscheinlich.

VIII. Druck und Zug als Reiz auf mesenchymale Zellen.

Inwieweit mesenchymale Zellen auf erhöhten Druck und Zug reagieren, zeigen folgende Experimente: Setzt man die Enden eines frakturierten Knochens während der Heilung unter Druck, so werden sie unter Bildung von Knorpelzellen vereinigt (Krompecher 1935, 1937). Daß die Ausbildung eines Knorpelkallus tatsächlich der Druckwirkung zuzu-

schreiben ist, wurde 1950 von diesen und anderen Autoren nachgewiesen. Das gilt sowohl für die Embryonalentwicklung, das postembryonale Wachstum, die regenerativen Vorgänge als auch unter pathologischen Verhältnissen (z.B. Knorpelüberzug des Überbeines) wie auch bei Versuchen in vitro (Glücksmann 1942), bei denen gezeigt werden konnte, daß sich unter hydrostatischer Druckeinwirkung das Mesenchym zu Knorpel differenziert.

Setzt man undifferenzierte mesenchymale Zellen unter Zugwirkung, so entwickelt sich kollagenes Bindegewebe. Krompecher zeigt, daß sich bei frakturierten Knochen, die unter Zugwirkung gebracht werden, ein bindegewebiger Kallus bildet. Es ist bekannt, daß sich an allen zugbeanspruchten Stellen ein straffes zugfestes Bindegewebe entwickelt (Umwandlung des Muskels zur Sehne an Insertionen, Hypomochlien, Fascienbildung, Scleradifferenzierung).

Bringt man faseriges Bindegewebe unter Zugwirkung und setzt es gleichzeitig einseitigem Druck aus, so entwickelt sich Faserknorpel. Experimentell wurde dieser Befund von Krompecher 1935, 1937, Nauck und Ploetz 1937 und Pauwels 1940 gesichert. Das Ligamentum Calcaneonaviculare des Neugeborenen ist bandartig. Lernt das Kind laufen und stützt sich der Taluskopf auf das Band, entstehen in ihm

Faserknorpel­einlagerungen (Hagymási 1957). Die Fähigkeit dieser Differenzierung bleibt bis in das hohe Alter hinein erhalten. Bei pathologischen Belastungen, z.B. bei Plattfuß, tritt dieselbe Reaktion auf.

Krompecher und Bauer 1958 ersetzten im Tierversuch die Cornea durch die vorgezogene und am gegenüberliegenden Limbus festgenähte Conjunctiva um zu prüfen, inwieweit das Conjunctivagewebe in der Lage ist, sich an der neuen Stelle der funktionellen Beanspruchung anzupassen. Durch Zusammennähen der Augenlider wurden ähnliche Druckverhältnisse geschaffen, wie sie intrauterin während der Ausbildung der Cornea bestanden hatten: nämlich eine Lagerung zwischen intraocularem Druck, extraocularem Gegendruck und seitlicher Spannung. Die Blutversorgung der Conjunctiva bildete sich zurück. Es entstand ein der Cornea ähnliches Stroma, in dem der Stoffwechsel durch anaerobe Glycolyse vor sich ging. Es traten polymere Polysaccharide auf, die papilläre Grenze des Epithels verschwand und an einigen Fällen wurde das Ersatzgewebe sogar durchsichtig.

Die Versuche dieser Art sind vielfältig und zeigen übereinstimmend, daß differenzierungspotente Zellen, vor allem mesenchymalen Ursprungs (aber auch anderes Gewebe), in der Lage sind, einem

lokalen neu auftretenden biologisch wirkenden Reiz an der betreffenden Stelle durch Ausbildung von neuem Gewebe zu antworten. Als in diesem Sinne wirksamer Reiz konnte unter anderem experimentell der intermittierend erhöhte hydrostatische Druck nachgewiesen werden, Krompecher 1935, 1937, 1958, Pauwels 1960, Landau 1961.

Daß diese Wirkungen sich auch auf die Strukturen des Auges erstrecken, ist mit Sicherheit zu erwarten und im Embryonalstadium für die Entstehung der Sclera schon lange bekannt (Starck 1955 und andere). Der Druck, der die Differenzierung des umgebenden Mesenchyms zur Sclera bedingt, wird bei der Kugelgestalt des Auges im wesentlichen als Zug wirksam. Hinzu kommt später noch der Zug der äußeren Augenmuskulatur. Auch auf das Trabekulum wirkt physiologischerweise neben dem normalen hydrostatischen intraocularen Druck eine Zugbelastung. Da unter den Bedingungen eines Glaukoms der hydrostatische Druck zunächst intermittierend erhöht wird und damit für das Trabekulum auch die Zugbelastung, ist zu erwarten, daß die Zellen des Trabekulums wie alle anderen Mesenchymzellen des Organismus entsprechend reagieren. Die oben beschriebenen Veränderungen der Kammerwinkelstrukturen bei Glaukom (Zellproliferation, Veränderungen der Grundsubstanz und später eine

Veränderung der Faserstrukturen) müssen nach unserer Ansicht in Zusammenhang gebracht werden mit der Reaktion der Trabekelzellen auf den erhöhten hydrostatischen Druck. Eine endgültige Klärung dieser Frage wird erst durch weitere Experimente möglich sein.

Es ist selbstverständlich, daß die Veränderungen des fortgeschrittenen Glaukoms nicht allein als Reaktion auf den erhöhten intraocularen Druck gedeutet werden können. Bei langanhaltendem erhöhten Abflußwiderstand treten infolge der verschlechterten Stoffwechsellage schließlich degenerative Prozesse auf.

Es erscheint uns wichtig darauf hinzuweisen, daß nach dem Ergebnis dieser Versuche selbst eine vorübergehende Störung der Diffusibilität der Grundsubstanz im Kammerwinkel oder eine anderweitig bedingte Abflußwiderstandserhöhung offenbar genügt, durch die resultierende Druckerhöhung das Auge in einem circulus vitiosus herauszulösen aus dem Zusammenhang der Steuerungsmechanismen und in einem sekundär auf das Auge beschränkten Prozeß das Bild des Glaukoms manifest werden zu lassen.

Am Anfang der systematischen Untersuchungen der Hormonbeziehungen zu den bindegewebigen Strukturen

des Kammerwinkels soll eine Untersuchung der Wirkung von Gluco- und Mineralocorticoiden stehen.

IX. Versuchsanordnung.

Gruppe I:

Nach Messung des normalen Augendruckes über 8 Tage erhielten 4 Tiere Urbason + Cortenil (Hoechst) in wechselndem Verhältnis und 10 ml 9%-iges sek.Na-Phosphat:

vom 8. bis zum 18. Tag	10 mg Urbason + 12,5 mg Corte-
" 19. " " 21. " 20 " " + 10 " " "nil	
" 22. " " 35. " keine Applikation	
" 36. " " 53. " 16,5 " "	

Am 23.33., 47., und 53. Tage wurde die Vorderkammer punktiert. Gleichzeitig wurden Blutproben zur K- und Na-Bestimmung entnommen. Die Bestimmungen erfolgten unter Beachtung der entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen unmittelbar nach der Entnahme mit Hilfe des Flammenphotometers nach Eppendorf.

Gruppe II:

2 Tiere erhielten 13 Tage lang 15 mg Prednisolon + 10 ml 9%-iges sek.Na-Phosphat pro die. Da sich keine Druckänderung zeigte, wurde dieser Versuch beendet.

Gruppe III:

2 Tiere erhielten 13 Tage lang 10 ml 9%-iges Na-

Phosphat. Da auch hier keine Reaktion eintrat, wurde der Versuch ebenfalls beendet.

Gruppe IV:

Während der ganzen Versuchsdauer wurde der intra-
oculare Druck bei 6 Normaltieren kontrolliert.

Alle Hormone wurden am linken Auge subconjuncti-
val injiziert. Die Salzapplikation erfolgte in
die Ohrvenen. Die Druckmessung wurde mit dem
Tonometer nach Schiötz mit 7,5 g Belastung durch-
geführt.

Bei der Bewertung der durch Tonometrie gewonne-
nen Messergebnisse muß man sich darüber klar
sein, daß die ermittelten Messwerte nicht dem
intraocularen Druck direkt entsprechen, sondern
eine komplexe Größe darstellen, die sich aus dem
intraocularen Druck und allen jenen Faktoren
zusammensetzt, welche für die Kompressibilität
der Cornea von Bedeutung sind (Langenhan 1925).
Die Angabe tonometrischer Werte in mm Hg ist im
Tierversuch nicht zulässig. (Seidel 1927, Rohr-
schneider und Kühle 1954). Schiötz 1920 selbst
wies schon darauf hin, daß ein gleicher Zeiger-
ausschlag bei verschiedenen Individuen nicht
immer denselben intraocularen Druck angibt, sondern
nur einen Druckbereich bezeichnet. Von großer Be-
deutung für die Beziehung zwischen den ermittel-
ten Skalenwerten und dem intraocularen Druck ist

nach den Untersuchungen Friedenwalds 1954/1955 u.a. die Skleralrigidität, die Corneakrümmung und das verdrängte Volumen.

Für unsere tierexperimentelle Fragestellung genügt der Vergleich des Zeigerausschlages des Tonometers im Verlaufe des Versuches. Wir geben daher die gemessenen Werte in Schiötz-Skalenteilen (Skt) an.

Um den methodischen Meßfehler möglichst gering zu halten, wurden nur Tiere in den Versuch genommen, die sich schnell an den Vorgang der Tonometrie gewöhnten und ruhig blieben. Alle leicht erregbaren Tiere wurden ausgesondert. Die ausgewählten Tiere wurden über 10 Tage an die Tonometrie gewöhnt. (Siehe auch Bárány 1946 und Rohrschneider und Kückle 1954).

Die Anaesthesierung der Cornea erfolgte durch 2 Tropfen 1%-iges Cornecain.

Der mittlere Messfehler der Tonometrie bei Kaninchen wird von Bárány 1946 mit $\sigma = \pm 0,2$ Skt. angegeben. Rohrschneider und Kückle geben bei einem Tonometergewicht von 7,5 g einen mittleren Messfehler von $\sigma = \pm 0,75$ Skt an. Die Einzelmessungen von Bliedung 1923 hatten nach den Berechnungen von Rohrschneider und Kückle einen mittleren Messfehler von $\sigma = \pm 0,46$ Skt. Der hohe Wert von Rohr-

schneider und Kuchle mag auf die von ihnen verwandte allgemeine Narkose mit BYK-M 1 und Urethan zurückzuführen sein. Berücksichtigt man nach dem Vorschlag der wissenschaftlichen Tabellen Feigy 1953 einen methodischen Messfehler von 2%, so ergeben sich als Fehlergrenze für Bliesung $2G = \pm 0,32$ Skt, Bárány $2G = \pm 0,4$ Skt, Rohrschneider und Kuchle $2G = \pm 1,6$ Skt.

X. Versuchsergebnisse.

Bei allen Tieren der Gruppe I trat nach 9-tägiger Corticosteroid- und Salzapplikation ein starker intraoculaerer Druckanstieg ein. Während die durchschnittlichen Normalwerte zwischen 7 und 8 Skalenteilen lagen, ergaben sich nach Druckanstieg Werte zwischen 5 und 4 Skalenteilen. Nach 11-tägiger Applikation von Gluco- und Mineralocorticoiden im Gewichtsverhältnis 1:1,25 stellten wir das Hormonverhältnis zugunsten der Glucocorticoide auf 2:1 um. Bei allen Tieren trat daraufhin an beiden Augen ein leichter Druckabfall ein. Nach der Punktion am 23. Tage, in der applikationsfreien Zeit, stieg der Druck auf 6 bis 5,5 Skt. Nach erneuter Punktion am 32. Tage erreichte der Druck ohne Medikation die ursprüngliche Höhe und stieg unter Applikation von reinem Mineralocorticoid auf Werte von 5 bis 4 Skt.

Der Druckanstieg am rechten Auge verlief gleichsinnig, jedoch ebenfalls leicht verzögert.

Die Corneasensibilität des behandelten Auges war vermindert, die Corneae zeigten biomikroskopisch keine erkennbaren Veränderungen.

Die ermittelten Normalwerte von Kalium und Natrium in Serum und Kammerwasser entsprechen den von Pierie und Mitarbeitern 1956 und Flaschenträger und Lehnartz angegebenen Werten (in mg/100 ml).

Autor	Kammerwasser		Serum	
	K ⁺	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺
Pierie et al.	18	329	19	336
Flaschenträger et al.	18,4	328,9	18,8	335,8
Eigene Bestimmung	18,6	331	19,4	334,9

Auffällig war das Verhalten der Kalium- und Natriumkonzentration in Serum und Kammerwasser.

Das Serumkalium war am 23. Tage viel deutlicher erniedrigt als das Kammerwasserkalium. Die Natriumwerte in Serum und Kammerwasser zeigten keinen wesentlichen Konzentrationsunterschied. In der applikationsfreien Zeit, am 32. Versuchstag, lag das Serumkalium wesentlich höher als im Kammerwasser. Die Na-konzentration in Serum und Kammer-

wasser zeigte auch hier keine Differenz. Nach erneuter Hormonapplikation zeigten die K^+ -Werte eine deutliche Erniedrigung im Serum im Vergleich zum Kammerwasser. Die Na-Werte waren nicht wesentlich verschieden. Siehe folgende Tabelle:

Tag	Gruppe	Kammerwasser		Serum	
		K^+	Na ⁺	K^+	Na ⁺
23.	I	15,27	338,4	9,85	330,5
32.	I	18,0	332,3	29,0	318,--
43.	I	12,0	340,-	6,5	330,-

K^+ - und Na-Werte in mg/100 ml.

Eine Natriumretention ist nicht festzustellen. Ein Seitenunterschied der Ionenkonzentration des Kammerwassers ergab sich nicht.

Die Tiere der Gruppe II und III zeigten keine Reaktion des intraocularen Druckes auf die Hormon- und Salzgabe.

Der mittlere Druck der Kontrolltiere (Gruppe IV) hielt sich im Laufe der Versuchszeit zwischen 7,5 und 8 Skalenteilen.

Parazentese beeinflusst innerhalb der von uns gemessenen Zeiträume den Na- und K-Spiegel des Kammerwassers nicht.

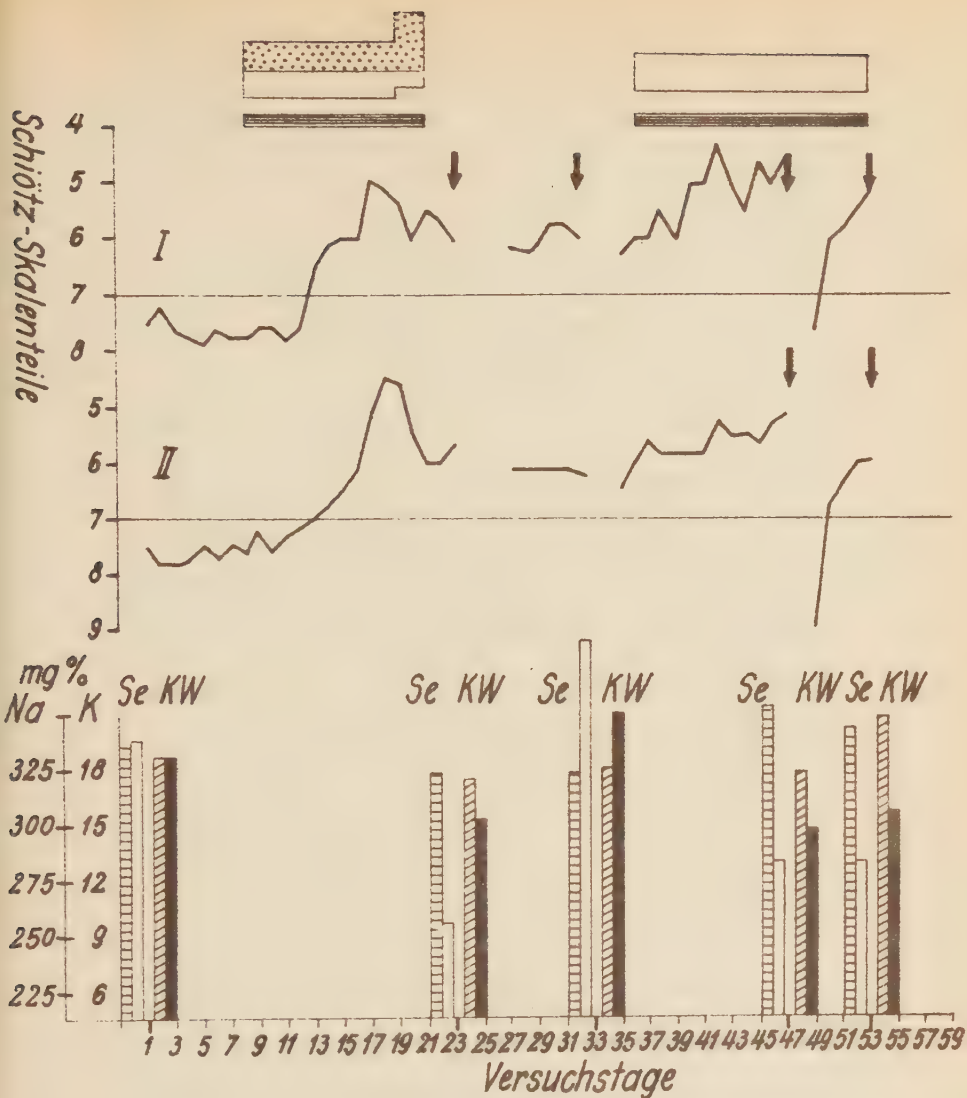


Abb.1: Anstieg des intraocularen Druckes unter Gabe von Cortenil, Urbason und sek. Natriumphosphat. Reaktion des Natrium- und Kaliumspiegels in Serum und Kammerwasser auf die Corticoidapplikation. I li. Augen II re. Augen.

Cortenilkonz.
 Urbasonkonz.
 Salzkonz.
 Parazentese
 Natriumkonz. im Serum
 Kaliumkonz. im Serum
 Natriumkonz. i. Kammerwasser
 Kaliumkonz. i. Kammerwasser

XI. Diskussion

Die Frage nach einer Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die Druckregulation des Auges ist bisher vielfach aufgeworfen und diskutiert worden. Die klinischen Beobachtungen über eine Beziehung zwischen Corticoidapplikation und Druckveränderungen sind zahlreich; allerdings kommen die Autoren zu verschiedenen Hypothesen über den Angriffspunkt der Hormone und ihre Wirkungsweise.

Schlüssige experimentelle Untersuchungen an Menschen liegen verständlicherweise nicht vor und auch Tierexperimente wurden nur wenig durchgeführt.

Auf der Suche nach einer experimentellen Klärung dieser Frage gelang es uns, bei Kaninchen durch Konditionierung von Gluco- und Mineralocorticoiden mit sekundärem Natriumphosphat eine intraoculare Drucksteigerung zu erzielen.

Durch gleichzeitige Kontrolle des Natrium- und Kaliumspiegels in Kammerwasser und Serum während der Applikation und in einer applikationsfreien Zwischenzeit konnten wir aus dem Verhalten des intraocularen Druckes eine Hypersekretion als Ursache der Druckerhöhung ausschließen.

Die Konditionierung erlaubt, die Steroidwirkung zeitlich so zu raffen, daß die Veränderungen des Bindegewebes, die nötig sind, um den Abflußwiderstand zu erhöhen, auch in der relativ kurzen Dauer eines Experimentes herbeigeführt werden können.

Es ist die Aufgabe dieser Arbeit, die Konsequenzen dieses Befundes für den Kammerwinkel, seine Funktion und deren Störungen darzulegen. Das kann nur geschehen, indem man von den bekannten Gesetzmäßigkeiten des Bindegewebes und seiner Steuerungsmechanismen ausgeht, die bisher nahezu ausschließlich in anderen Teilen des Organismus erforscht worden sind.

Konditionierung:

Selye hat den Effekt der Wirkungserhöhung von Steroiden durch gleichzeitige Applikation von Na-Phosphat (Konditionierung) bei seinen auf eine Schädigung des Herzmuskels zielenden Versuchen entdeckt. Wenn eine Konditionierung der Steroide auf die Herzmuskelzelle möglich ist, ist anzunehmen, daß der konditionierende Effekt auch auftritt bei der Steroidwirkung auf die bindegewebigen Strukturen, deren hohe Reaktionsbereitschaft auf Nebennierenrindenhormone bekannt ist.

Welche Rolle die künstlich herbeigeführte Elektrolytverschiebung im Sinne der Hormonwirkung spielt, ist nicht geklärt. Es ist denkbar, daß die Corticoidwirkung auf das Bindegewebe bei lokaler Entzündung auf dieselbe Weise ermöglicht wird (Verschiebung des K-Na-Ionenspiegels in der Zelle). Im primären Stadium der Entzündung kommt es zu einer "Öffnung" der Zellmembranen. Die in der Zelle hochkonzentrierten K-Ionen treten in den extrazellulären Raum im Austausch mit den Na-Ionen, die in die Zelle wandern. Es kommt also in der Zelle zu einer relativen K-Verarmung und einer relativen Na-Anreicherung. Auf diese Weise könnte eine lokale Steroidwirkung ermöglicht (konditioniert) werden. Eine Stütze für diese Annahme ist die Tatsache, daß fast alle Untersuchungen über die Hormonwirkungen auf das Bindegewebe an experimentell gesetzten Entzündungsherden gemacht wurden und daß, wie Selye 1959, 1960 gezeigt hat, die Steroidwirkung zumindest auf die Herzmuskelzelle bei K-Zufuhr ausbleibt.

Ausschluß der Hypersekretion:

Um in unseren Versuchen die Wirkung der applizierten Corticoide auf die Abflußbarriere beziehen zu können, haben wir die Hypersekretion als mögliche Ursache für die intraoculare Druck-erhöhung auf chemischem Wege ausgeschlossen. Bei

der vergleichenden Bestimmung des K^+ - und Na^+ -Spiegels in Kammerwasser und Serum ergaben sich folgende zum Teil überraschende Ergebnisse:

Bei allen Kontrolltieren war der Na^+ - und K^+ -Spiegel des Kammerwassers nach dem Punktionsintervall dem K - und Na -Spiegel des Serums vollständig angeglichen. Das kürzeste Punktionsintervall betrug 8 Tage. Das ist zu erwarten, da beim normalen Kaninchen das gesamte Kammerwasser nach spätestens 90 Minuten ausgetauscht ist (Kinsey und Bárány 1949). Bei Hypersekretion wäre die Austauschzeit in direktem Verhältnis zu dem Grad der Hypersekretion verkürzt. Das gilt mit hoher Wahrscheinlichkeit auch für die Substanzen, die selektiv in das Kammerwasser sezerniert werden. Wir schließen eine Hypersekretion bei unseren Experimenten aus folgenden Gründen aus:

1. Wir beobachteten, daß, wie aus unseren Kurven ersichtlich, der Druck sowohl in der Cushingphase (erhöhter Corticoidspiegel) wie auch in der Addisonphase (Nebennierenrindeninsuffizienz) erhöht bleibt. Das steile Ansteigen des Kaliumspiegels im Serum in der applikationsfreien Zeit beweist, daß keine Depotwirkung, sondern eine echte Addisonphase (Nebennierenrindeninsuffizienz) vorliegt. Es kann also keine corticoidbedingte Hypersekretion für den erhöhten intraocularen Druck verantwortlich sein.

2. Wäre die höhere Kaliumkonzentration im Kammerwasser im Vergleich zum Serumkalium in der Cushingphase Ausdruck einer Hypersekretion, so müßte das Verhältnis der Kaliumkonzentration im Kammerwasser zu der Kaliumkonzentration Serum auch während der Druckerhöhung in der applikationsfreien Phase (Addisonphase) konstant bleiben. Das ist aber nicht der Fall, sondern das Serumkalium übersteigt in dieser Phase die Konzentration des Kammerwasserkaliums ganz erheblich.

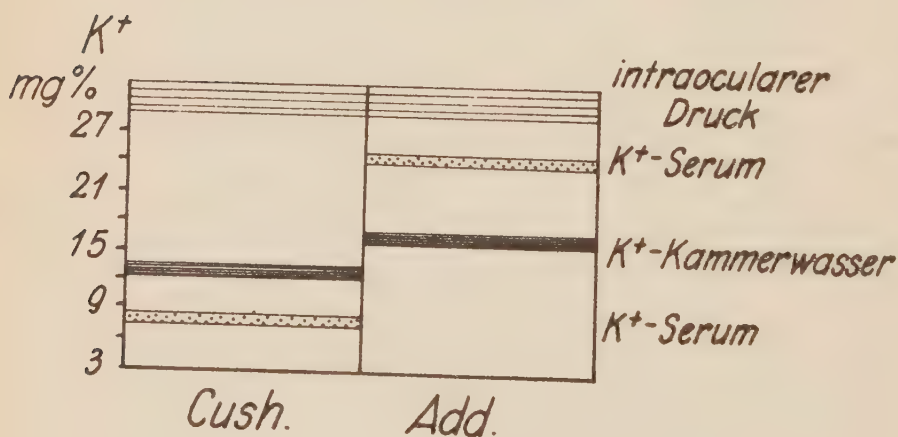


Abb. 2

Verhältnis der K^+ -Konzentration zwischen Serum und Kammerwasser bei gleichem intraocularem Druck in der Cushing- und Addisonphase.

3. Betrachtet man die Schwankungen der Kaliumkonzentration im Kammerwasser während des ganzen Versuches im Vergleich zu denen im Serum, so wäre bei Hypersekretion zu erwarten, daß die Amplitude der Kaliumkonzentrationsschwankungen des Kammerwassers mindestens ebenso groß wenn nicht größer ist als die Amplitude der Kaliumkonzentrationschwankungen im Serum. Das ist aber nicht der Fall, wie Abb. Nr. 3 zeigt. Die K-Ionen zeigen eine im Vergleich zu den Schwankungen im Serum stark gedämpfte Reaktion auf die Hormonwirkungen.

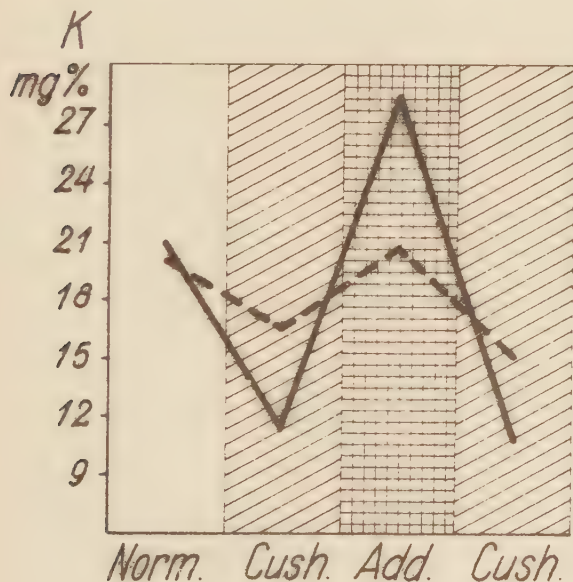


Abb. 3

Stark gedämpfte Reaktion der Kalium-Ionen im Kammerwasser auf die Hormonwirkungen im Vergleich zu dem Serumkalium in den verschiedenen Phasen. Cush = Cushingphase, Add = Addisonphase = applikationsfreies Intervall. --- K.i. Kammerwasser — K.i. Serum.

Aktive Kaliumsekretion

Aus dem unterschiedlichen Verhalten der Kaliumkonzentration in Kammerwasser und Serum ist ein weiterer wichtiger Schluß zu ziehen. In der Cushingphase fällt der Kaliumspiegel im Serum wesentlich stärker ab als im Kammerwasser. Da, wie wir oben gezeigt haben, keine Hypersekretion vorliegt, das Minutenvolumen in dieser Zeit also nicht erhöht ist, ist dieser Befund nur mit einer aktiven Kaliumsekretion zu erklären. Das Verhalten der Kaliumkonzentration in der Addisonphase bestätigt diese Auffassung. Bei minimaler Kaliumkonzentration im Serum in der Cushingphase wird durch den aktiven Transportmechanismus eine gewisse Höhe des Kaliumspiegels aufrecht erhalten. Bei maximalem Kaliumangebot im Serum in der Addisonphase steigt der Kaliumspiegel im Kammerwasser nicht über ein gewisses Maximum. Es scheint also für Kalium ein ähnlicher Mechanismus vorzuliegen wie für Ascorbinsäure, deren Kammerwasserkonzentration den Schwankungen der Serumkonzentration in ähnlicher Weise folgt (Vergleiche Goldmann und Buschke 1935, Bárány und Langham 1955).

Die Natriumkonzentration des Serums erhöhte sich trotz der Gabe von Corticoiden und Na^+ -Ionen nicht wesentlich. Es bestand also keine ausge-

sprochene Na-Retention. Langecker 1955 weist darauf hin, daß bei vermehrter Corticosteroidgabe z.B. beim Cushing, die Hypernatriämie nicht obligat ist. Differenzen zwischen der Na-Konzentration in Serum und Kammerwasser ergaben sich bei unseren Messungen nicht.

Ausschluß einer Veränderung der Skleralrigidität als Ursache der Druckerhöhung.

Da wir die Kalibrationstabellen von Friedenwald bei den Tierversuchen nicht benutzen können, ist eine Aussage über Veränderungen der Skleralrigidität auf dem üblichen Weg nicht möglich. Alle bisherigen Beobachtungen über die Steroidwirkung auf kollagene Fasern deuten jedoch darauf hin, daß durch Gluco- wie Mineralocorticoide ein Rigiditätsverlust der Sclera eintreten muß (siehe oben). Die Rigidität könnte sich also in unseren Versuchen, wenn sie überhaupt beeinflußt wird, höchstens vermindern, so daß die beobachtete Druckerhöhung nicht auf eine Veränderung der Sclera zurückgeführt werden kann.

Zu den Beobachtungen über die Corticosteroidwirkung auf den intraocularen Druck.

Zu den sich teilweise widersprechenden Beobachtungen in der Literatur über die Wirkung

applizierter Corticosteroide sei folgendes gesagt:

Die Wirkung der Corticosteroide ist abhängig von den bereits bestehenden Veränderungen des Auges bei der Applikation. Liegen z.B. entzündliche Veränderungen im Auge vor, so ist zu erwarten, daß die Hyaluronsäure im Kammerwinkel analog zu der Interzellulärsubstanz bei Entzündungen ihre Diffusibilität erhöht und so der Abflußwiderstand gesenkt wird. Gibt man in dieser Phase Cortison, wird die Hyaluronsäure wieder hoch polymerisiert und somit der Abflußwiderstand erhöht. Daraus resultiert eine intraoculare Drucknormalisierung.

Offenbar hat Cortison bei kurzfristiger Applikation auch einen Einfluß auf die Blutkammerwasserschranke. Einige Autoren beobachten nach entzündlicher und experimenteller Auflockerung der Blutkammerwasserschranke ihre Abdichtung durch Cortison, während die Fluoresceinpermeabilität in normalen Augen nicht beeinflusst wird (Nover, Berneaud et Elben 1959). Mednik und Vovsi 1958, Cook und McDonald 1951, Cucco 1951, Huber und Böhringer 1952, Rossetti und Borio 1953, Huber 1954, beobachteten allerdings eine Herabsetzung auch der normalen Blut-

Kammerwasserschrankenpermeabilität nach ACTH und Cortisongaben. Der Abflußwiderstand ist in dieser Zeit jedoch ebenfalls verändert. Seine Anpassungsfähigkeit an verändertes Minutenvolumen ist in dieser Phase gestört (Becker 1956, Linnér 1959). Die Corticoidwirkung betrifft also zunächst sowohl die Blutkammerwasserschranke als auch die Abflußbarriere, während sie sich bei längerer Dauer vorwiegend dort konzentriert, wo die meisten Mucopolysaccharide vorhanden sind, nämlich im Kammerwinkel.

Für die Beurteilung der Corticosteroidwirkung am Auge ist die D a u e r d e r B e h a n d l u n g von entscheidender Bedeutung.

Sicher spielen Dosierung und Applikationsart eine Rolle; von hervorragender Bedeutung ist jedoch der Zeitfaktor.

Wie bei allen hormonellen Wirkungen muß man erwarten, daß auch für das Auge das Mischungsverhältnis von Gluco- und Mineralocorticoiden wichtig ist.

Die Bedeutung der perikapillären Scheide des Schlemmschen Kanals für die Funktion der Abflußbarriere.

Unsere durch Steroide herbeigeführte Veränderung der Abflußbarriere macht wahrscheinlich, daß die zum Bindegewebe zählenden Strukturen des Kammer-

winkels für die intraoculare Druckregulierung verantwortlich sind. Dieser Schluß ist zu ziehen aus folgenden Überlegungen:

H y a l u r o n i d a s e setzt die Permeabilität der Kapillارwand nicht durch Beeinflussung der Endothelzellen herab (siehe oben). Die vielfach bestätigten Perfusionsversuche Bárány's zeigen aber, daß der Abflußwiderstand im Kammerwinkel stark herabgesetzt wird. Die Abflußbarriere kann also nicht durch die Zellen einer regulären Kapillارwand bedingt sein.

Dieser Aspekt wird durch unsere Versuche bestätigt. Die durch N e b e n n i e r e n r i n d e n h o r m o n e erzeugte Abflußwiderstandserhöhung ist nur möglich durch eine Reaktion der "pericapillären Scheide", d.h. der Grundsubstanz der interendothelialen Schicht und der pore tissue sowie der davorgelagerten bindegewebigen Bestandteile des Trabekulums. Eine Beeinflussung des Stoffwechsels der Endothelzellen der Innenwand des Schlemmschen Kanals durch Corticoide kann für die Druckerhöhung keine wesentliche sekretorische Funktion besitzen.

Wenn die A s c o r b i n s ä u r e eine Rolle spielt bei der intraocularen Druckregulation, so kann dies nur geschehen durch Angriff an den

"pericapillären Strukturen" des Kammerwinkels, denn die Ascorbinsäure wirkt nur auf den Stoffwechsel der perikapillären bindegewebigen Matrix, nicht aber auf Kapillarendothelzellen (Wolbach-Howe, Lee-Lee, zit. nach Kuhnau 1955). Es ist sehr unwahrscheinlich, daß eine Substanz, die in einer so hohen Konzentration im Kammerwasser vorhanden ist, keine Bedeutung hat für den Abflußmechanismus (siehe oben).

Im Hinblick auf die normale und gestörte Funktion des Kammerwinkels erscheint die Bedeutung der stark betonten modifizierten pericapillären Scheide des Schlemmschen Kanals wichtiger zu sein als die Existenz umstrittener Stomata in den Endothelien der Schlemmschen Kanalinnenwand, denn über den funktionellen Wert dieser Stomata entscheiden Quantität und Qualität der eingelagerten Hyaluronsäure.

Während der letzten zehn Jahre hat die Erforschung des Primärglaukoms große Fortschritte gemacht. Das betrifft sowohl die Frühdiagnose wie die Therapie; die Ätiologie jedoch liegt noch immer im Dunkel. Es deutet vieles darauf hin, daß die Drucksteigerung, eines der Hauptsymptome, durch Veränderungen der Abflußbarriere bewirkt wird und daß diesen Veränderungen ein pathologischer Prozeß

der Kammerwinkelstrukturen zugrunde liegt. Leider sind diese Veränderungen morphologisch bis heute trotz der so erheblich verbesserten Untersuchungsmethoden noch nicht als glaukomspezifisch faßbar und daher noch nicht pathognomonisch. Immerhin hat die Entdeckung der Kammerwinkelbedeutung für die Glaukomätiologie die Kenntnisse wesentlich erweitert. Man muß sich aber darüber klar sein, daß die durch Kammerwinkelverschluß erzeugte Druckerhöhung letztlich nicht Ursache, sondern Symptom des dem Glaucoma chronicum simplex zugrunde liegenden Prozesses ist.

Das erste Zeichen eines beginnenden Glaukoms ist nicht die Druckerhöhung, sondern die Instabilität des intraocularen Druckes (Thiel 1952 und andere). Es treten intermittierend Druckerhöhungen bis zu 30 mm Hg und höher auf. Das normale Druckniveau bleibt aber im wesentlichen erhalten. Die Druckerhöhung selbst wird erst in einer zweiten Phase der Glaukomentwicklung manifest.

Was ist die Ursache dieser am Beginn des Glaukoms stehenden Druckschwankungen?

Man glaubte vielfach, sie auf eine wechselnde Sekretion des Kammerwassers zurückführen zu können. Diese Ansicht scheint uns vor allem durch die Versuche von Langley und McDonald 1952 widerlegt.

Sie stellten fest, daß die Fluoresceinkonzentration im Kammerwasser nach Applikation in den Konjunktivalsack in der Phase der Druckerhöhung konstant blieb, während des Druckabfalls jedoch rapid absank. Bestünde eine Hypersekretion, wäre der gegenteilige Effekt zu erwarten. Das Experiment macht wahrscheinlich, daß die intraocularen Schwankungen bei Glaukombeginn durch reversible Veränderungen der Abflußbarriere bedingt sind. Zu demselben Ergebnis kommen Horwich und Mitarbeiter 1954. Sie finden Schwankungen des Abflußwiderstandes, aus denen die erhöhten Tageschwankungen zu erklären sind. Stepanik 1955 beschrieb ebenfalls erhebliche Schwankungen des Abflußwiderstandes. Duke-Elder 1957, Thomassen, Perkins und Dobree 1950, Dobree 1953 und andere betrachten diese Phase der erhöhten Druckschwankungen als eine Stütze ihrer These, daß der Abflußwiderstand in den abführenden Gefäßen zu lokalisieren sei. Die Schwankungen des intraocularen Druckes laufen nach ihren Beobachtungen parallel mit Vasoneurosen der in diesem Alter meist sklerotisch veränderten Gefäße. Nach den Untersuchungen von Goldmann, Grant, Bárány, Stepanik und vielen anderen darf jedoch als sicher gelten, daß der Abflußwiderstand im Trabekulum lokalisiert ist.

Eine genaue Betrachtung der Glaukomsymptomatik

macht jedoch wahrscheinlich, daß die im Trabekulum ablaufenden Veränderungen, die zu einer Abflußwiderstandserhöhung führen, im Rahmen einer Erkrankung auftreten, die vor der Druckerhöhung beginnt und die sich auch außerhalb des Auges manifestiert.

Die Kardinalsymptome des Glaukoms: Papillenveränderung und Gesichtsfeldverfall lassen sich nach den klinischen Beobachtungen vieler Autoren nicht einfach als Folge des erhöhten intraocularen Druckes erklären. Grant 1951, Becker und Friedenwald 1953, Magdalena-Castineira 1956, Nordmann und Gerhard 1957, Leydhecker 1956, 1957, 1959 und viele andere (Literatur siehe Leydhecker 1959). Wie wir oben gezeigt haben, könnte ihnen eine Störung des mucopolysaccharidstoffwechsels sehr wohl zugrunde liegen. Diese Auffassung würde eine Verbindung zwischen den Ansichten der Autoren ermöglichen, die den Sitz der pathologischen Veränderungen bei Glaukom im Kammerwinkel annehmen und jenen, die eine Vasopathie als Ursache des Glaukoms vermuten. Aufgrund ihrer physiko-chemischen Eigenschaften ist die Hyaluronsäure in idealer Weise geeignet, hormonelle und zentralnervöse Steuerungsmechanismen auf den intraocularen Flüssigkeitswechsel zu übertragen. Durch sie wird die Regulation des intraocularen Druckes in einen

faßbaren Zusammenhang mit dem hormonellen und nervösen Geschehen des Gesamtorganismus gebracht. Unsere Versuche an Kaninchen bestätigen diese Beziehung. Der Kammerwinkel des Kaninchens unterscheidet sich von dem menschlichen vor allem dadurch, daß bei ihm der Schlemmsche Kanal noch als reiner kapillärer Plexus angelegt ist, während er beim Menschen nur noch selten verzweigt gefunden wird (vgl. Cohan 1956, 1958, Binder 1956). Das Substrat der Corticosteroidwirkung ist in jedem Fall die perikapilläre Scheide des Abflusssystems. Die perikapilläre Scheide des Menschen erscheint uns eher empfindlicher zu sein, da sie in Form des Filterwerkes und der pore tissue viel stärker spezialisiert ist. Wir glauben daher, das Ergebnis auch auf den menschlichen Kammerwinkel beziehen zu dürfen.

Aus dem Ergebnis unserer Versuche ist nicht zu folgern, daß die Nebennierenrinde allein für die Ätiologie des Glaukoms zuständig ist. Wir möchten an ihnen lediglich zeigen, daß die Abflußbarriere über das Bindeglied der Hyaluronsäure in enger Verbindung zu den großen Regelkreisen des Endokriniums steht. Eine Störung im Endokrinium, z.B. eine solche des Hypophysennebennierenrindensystems, wird sich nach unseren Beobachtungen auch auf den Kammerwinkel auswirken. Inwieweit zusätzlich an

eine Kulmination bestimmter Hormonwirkungen im Kammerwinkelgewebe gedacht werden muß, vielleicht aufgrund einer durch lokale Faktoren bedingten Disposition, sei vorläufig dahingestellt. Auffällig ist in diesem Sinn die oben erwähnte Beziehung zwischen den Corticosteroiden und der Ascorbinsäure, die im Kammerwasser sehr hoch konzentriert ist (s.o.) und der Beziehung zwischen den Corticosteroiden und dem Mineralhaushalt, dessen Störung im Kammerwasser bei Glaukom schon verschiedentlich diskutiert wurde. Wir haben in einem Fall glaukomatöses Kammerwasser untersucht und eine K^+ -Konzentration von nur 10 mg % gefunden. Franta 1930, Passow 1930, Kumanomido 1930 und Desvignes und Kopiloff 1959 berichten über erniedrigten K^+ -Spiegel im Serum. Allerdings liegen auch gegenteilige Befunde vor. Aufgrund der oben dargestellten Beobachtungen von dem Verhalten mesenchymaler Zellen unter dem Reiz erhöhten hydrostatischen Druckes und gleichzeitigem Zug kommen wir zu folgender Vorstellung vom Ablauf der pathologischen Veränderungen am Kammerwinkelgewebe bei Glaucoma chronicum simplex:

I. Stadium:

Den klinisch erkennbaren Schwankungen des intra-ocularen Druckes bei beginnendem Glaucoma

chronicum simplex entsprechen Veränderungen der Abflußbarriere, die mit den bisher angewandten Methoden morphologisch nicht faßbar sind. Da sie Druckschwankungen entsprechen, sind sie wohl reversibler Natur. Wie wir oben gezeigt haben, liegen in dieser Phase mit großer Wahrscheinlichkeit Störungen des Mucopolysaccharidstoffwechsels vor. Eine solche Störung wird durch Affektion der Abflußbarriere klinisch bemerkbar sein, sie läuft aber wahrscheinlich überall dort ab, wo die Mucopolysaccharide eine funktionelle Bedeutung haben.

II. Stadium:

Kommt es durch diese Störung zu höheren intermittierenden Druckschwankungen, so erscheint als Stimulans auf die mesenchymalen Gewebe des Auges der erhöhte hydrostatische Druck. Auf das Lamellensystem des Trabekulums wird sich bei der Kugelgestalt des Auges gleichzeitig ein verstärkter Zug auswirken.

Damit wird eine neue Phase in dem Prozess der Kammerwinkelveränderungen eingeleitet, die vorwiegend proliferativen Charakter hat.

Die meisten der bei Glaukom elektronenmikroskopisch, histologisch und histochemisch gefundenen Veränderungen gehören mit großer Wahrscheinlich-

keit diesem zweiten Stadium an. Wir halten es für entscheidend, bei der Deutung der Kammerwinkelveränderungen, die in der Glaukomätiologie eine erhebliche Rolle spielen, diese Unterscheidung zu beachten.

Erst im zweiten Stadium wird die Stoffwechselstörung, die dem Glaucoma chronicum simplex aller Wahrscheinlichkeit nach zu Grunde liegt, am Auge organisch fixiert, und erst jetzt entwickelt sich in ihm der relativ eigengesetzliche Prozess, dessen Symptome unter der Bezeichnung Glaucoma chronicum simplex zusammengefaßt sind.

Zusammenfassung

Nach einem literarischen Überblick über die Struktur des Kammerwinkelgewebes und dessen Veränderungen im Alter und bei Glaukom wird die mögliche Bedeutung des Hyaluronsäurestoffwechsels für die Physiologie und Pathologie der Abflußbarriere dargestellt.

Als übergeordnetes Steuerungssystem der Struktur und Funktion des mesenchymalen Gewebes im Kammerwinkel kommt in erster Linie das Endokrinium infrage.

Am Anfang einer systematischen Untersuchung dieser Zusammenhänge im Kammerwinkel haben wir den Einfluß von Nebennierenrindenhormonen auf die Abflußbarriere experimentell untersucht.

Durch Applikation von Desoxycorticosteronacetat und 6-Methylprednisolon wurde bei Kaninchen eine erhebliche Drucksteigerung erzielt. Die Wirkung der Corticosteroide wurde durch sekundäres Na-Phosphat konditioniert.

Der Effekt trat bei allen Tieren in gleicher Stärke auf.

Durch die gleichzeitige Beobachtung des Kalium- und Natriumspiegels in Kammerwasser und Serum in der Zeit der Applikation und einer applikationsfreien Zwischenzeit konnte aus dem Verhalten des intraocularen Druckes eine Hypersekretion ausgeschlossen werden.

Auf gleiche Weise wurde ein aktiver Kaliumtransport durch die Blutkammerwasserschranke nachgewiesen.

Aus dem Ergebnis der Versuche wird vorgeschlagen, die Kammerwinkelveränderungen bei Glaucoma chronicum simplex zur genaueren experimentellen Untersuchung in drei Stadien einzuteilen.

- I. Stoffwechselstörung der Hyaluronsäure im Kammerwinkel und gleichzeitig überall dort, wo sie funktionell von Bedeutung ist (Gefäßsystem, Endolymph, Peri-, Epi- und Endoneurium).
- II. Reaktion der bindegewebigen Strukturen auf die im Stadium I auftretenden erhöhten intraocularen Druckschwankungen.
- III. Degenerative Veränderung der Kammerwinkelstrukturen durch Verschlechterung der Stoffwechselsituation infolge der permanent herabgesetzten Kammerwasserzirkulation.

Es wird gezeigt, daß eine Störung des Hyaluronsäurestoffwechsels verantwortlich gemacht werden kann für die bei beginnendem Glaukom auftretenden Druckschwankungen und die sonst schwer zu erklärenden Begleitsymptome wie Vasopathien, Hypakusie, Menière-Syndrom und andere.

Die Veränderungen der bindegewebigen Trabekelstrukturen müssen in einer zweiten Phase der Glaukomentwicklung als Reaktion auf den erhöhten intraocularen Druck angesehen werden, der sich auf das Trabekulum als erhöhter hydrostatischer Druck und bei der Kugelgestalt des Auges als Zug auswirken muß.

Der erhöhte intraoculare Druck bewirkt in einem circulus vitiosus durch die Reaktion der bindege-

webigen Trabekelendothelzellen schließlich einen irreversiblen Verschuß der Abflußbarriere.

Der erhöhte intraoculare Druck löst auf diese Weise das Auge aus der Gesamtsteuerung der Regulationsmechanismen heraus und ist damit verantwortlich für den in einer zweiten Phase der Glaukomentwicklung isoliert am Auge ablaufenden Prozess.

XIII. Schrifttum

- Abelsdorf, G.u.Wessely K.: Arch.Augenheilk.LXIV Suppl.
65 (1909)
- Anderson, G.E.u.Wiesel, L.L., Hillman, R.W.u.Stumpe W.M.:
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 76, 825 (1951)
- Angevine, M.D.: 1st.Conf.on Connective Tissues, J.Macy
Jr.Found S.13 (1950)
- Arén, Å.u.Skanse, B.: Acta Ophthalmol.33, 295 (1955)
- Armstrong, J.R., Daily, R.K., Dobson, H.L.u.Girard, L.:
Amer.J.Ophth.50, 55 (1960)
- Asadi, A.M., Dougherty, T.F.u.Cochran, G.W.: Nature 178,
1061 (1956)
- Asayama, J.: v.Graefes Arch.Ophth.53, 113 (1901)
- Asboe-Hansen, G.: Acta Dermato-Vener (Stockh.) 30, 221
(1950)
- : J.Invest.Dermat.15, 25 (1950)
- u.Wersen, K.: Acta Endocrinolog.(Kbh) 8, 90 (1951)
- : Proc.Soc.Exper.Biol.Med.80, 677 (1952)
- : Conn.Tiss.inHealth and Disease, Asboe-
Hansen (Kbh) E.Munksgaard (1954)
- Ascher, K.: Amer.J.Ophth.25, 31 (1942)
- : Amer.J.Ophth.25, 1309 (1942)
- : Amer.J.Ophth. 27, 1074 (1944)
- : Arch.Ophth.42, 66 (1949)
- Ashton, N.: Brit.J.Ophth.35, 291 (1951)
- : Brit.J.Ophth.36, 265 (1952)
- Ashton u.Smith R.: Brit.J.Ophth.37, 577(1953)
- : Glaucoma Symposium, Duke-Elder 13 (1955)
- , Brini, A.u.Smith, R.: Brit.J.Ophth.40, 257 (1956)
- : Glaucoma Transact. of the 4th.Conf.(1959)
Ed.F.W.Newell, J.Macy Jr.Found 89
- Astbury, W.T.: Harvey Lectures, Series 46 (1950/51)
Springfield III.C.C.Thomas, Publisher
(1952)
- Baker, B.L., Whitaker, W.L.u.Banfield, W.G.: Connective
Tissue in Health and Disease, Asboe-Hansen
S.151 (1954)
- Baldrige, G.D., Kligman, A.M., Lipnik, M.J.u.Pillsbury, D.M.:
Arch.Path.51, 593 (1951)

- Banerjee, S.: Ann. Dissem. exp. Med. Calcutta, III, 171 (1943)
- Banfield, V. G.: Connective Tissue in Health and Disease,
Ascho-Hansen, S. (Ed.) (1954)
- Bangerter, A., Goldmann, H.: Ophthalmologica 100, 531 (1941)
- Bárány, E.: Acta Ophthalmologica 24, 113 (1946)
- u. Scottbrock, S.: Acta Physiol. Scand. 30, 240 (1954)
: Acta Soc. Med. Upsal 59, 260 (1954)
- u. Wordin, A. L.: Acta Physiol. Scand. 33, 257 (1955)
- u. Langham, J.: Acta Physiol. Scand. 34, 36 (1955)
- : Glaucoma, Transact. of the 1st Conf. Ed. by
F. W. Newell, J. Macy, Jr. Found. N. E. (1955)
- : Glaucoma. Symposium. Blackwell, Oxford, S. 91 (1955)
- : Proc. XVII. int. Congr. Ophthalm. (Montreal, N. Y.
1954) 1955, III, 1546
- : Acta Ophthalmologica 34, 397 (1956)
- , Berggren, L. u. Vracoe, F.: Brit. J. Ophthalm. 41, 1 (1957)
- : Acta Ophthalm. 146, 1-35 (1957)
- Barkan, J., Borle, S. F. u. Maisler, S.: Amer. J. Ophth. 19, 209 (1956)
- : Arch. Ophthalm. (Chicago) 15, 101 (1956)
- : Amer. J. Ophth. 21, 1099 (1956)
- : Amer. J. Ophth. 37, 724 (1954)
- Beck, J. C., Browne, J. S. L., Macenzie, H. R.: Proc. 2. Clin. AOMH
Conf. 1, 355 (1954)
- Beck, E. L., Ralli, E. P.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 83, 588
(1954)
- Becker, B. u. Friedenwald, J. S.: A. M. A. Arch. Ophthalm. 50, 557
(1953)
- : Glaucoma 1st Conf. J. Macy, Jr. Found. (1955)
- u. Constant, M.: A. M. A. Arch. Ophthalm. 56, 303 (1956)
- : Amer. J. Ophth. 46, 731 (1958)
- : (1959) zit. bei Ed. Masson & Cie. p. 313 (1961)
- Behr, C.: Klin. Wbl. Augenheilk. 52, 790 (1914)
- Bélanger, L. F.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 88, 150 (1955)
- : Canad. J. Biochem. Physiol. 32, 161 (1954)
- Benditt, E. P., Schiller, S., Mathewes, M. B., u. Dorfman, A.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 77, 65 (1951)

- Berenson, G. S., Lumpkin, W. M. Sm., S. V. G.: *anat. Rec.* 132, 585 (1958)
- Bergamini, A.: *Chem. Abstr.* 50, 1213 (1956)
- Berggren, L.: *Glaucoma, Transact. of the 4th. Conf. Ed. F. W. Newell, J. Macy, Jr. Found* (1959)
- u. Vrabec, F.: *Amer. J. Ophth.* 44, 200 (1957)
- Beswick, J. A. u. Mc. Culloch, C.: *Brit. J. Ophth.* 40, 545 (1956)
- Bietti, G. B.: *Trans. Ophthal. Soc. U. K.* 72, 343 (1952)
- u. Porta C. F.: *Oto-rino-larin. Ital.* 20, 352 (1952)
ref. Ophthal. Lit. 6, 4069 (1952)
- Binder, R. F. u. Binder H. F.: *A. M. A. Arch. Ophth.* 56, 10, (1956)
- Birke, G.: *Acta. med. scand.* 144, 455 (1953)
- Bliedung, C.: *Arch. f. Augenheilk.* 92, 143 (1923)
- Blake, E. M. u. Fasanella, R. M. u. Wong, A. S.: *Amer. J. Ophth.* 33, 1231 (1950)
- Boas, N. F., u. Scow, R. O.: *Endocrinol.* 55, 148 (1954)
- u. Foley, J. B.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 86, 690 (1954)
- , — : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 87, 89 (1954)
- Boles-Carenini, B. u. Cambraggi, A.: *Amer. J. Ophthal.* 44, 395 (1957)
- Bonavolontà, A. u. de Berardinis, E.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 28, 122 (1952)
- Boström, H. u. Gardell, S.: *Acta Chem. Scand.* 7, 216, (1953)
- Böttger, H.: *Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone*
 2. Symposion. Ed.: H. Nowakowski, Springer (1955)
- Bottino, C.: *Ann. Ottal.* 77, 132 (1951)
- Brini, M. A.: *Bull. Soc. Ophth. France*, 2, 256 (1956)
- : *Extrait des Annales d'oculistique t CLXXX n° 10 pp 755, (1957)*
- : *Bull. Soc. Ophth. France*, 8, 751 (1956)
- Brooser, G.: *Ref. Zbl. Ophth.* 69, 145 (1956)
- Buchner, F., Letterer, E. u. Roulet, F.: *Handbuch der allgemeinen Pathologie, Band VII, Teil I, Springer (1956)*
- Bunting, H. u. White, R. F.: *Arch. Path.* 49, 590 (1950)

- Bunting, C.H. u. Bunting, H.: Arch. Path. 55, 257 (1953)
- Bürger, M.: 5. Sympos. Endokrinol. Freiburg, 97, Springer (1958)
- Bywaters, E.G.L., Halborow, E.J. u. Keetch, M.K.: Brit. Med. J. 1178 (1951)
- : Ann. Rheum. Diseases. 10190 (1951)
- Cambiaggi, A.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 34, 1391 (1958)
- Campbell, D.A.: Trans. Ophthal. Soc. U.K. 72, 457 (1952)
- Campani, M.: J. Pathol. 62, 563 (1950)
- Carstensen, E. u. Linderholm, H.: Acta endocrinol. 9, 6 (1952)
- Castor, C.W.: Endocrinology (Springfield III.) 47, 234 (1950)
- Catchpole, H.R.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 52, 989 (1950)
- Ceresa, F.: u. Rubino, G.F.: Arch. Sci. med. 91, 222 (1951)
- Chambers, R., u. Zweifach, E.W.: Physiol. Rev. Baltimore 27, 436 (1947)
- Chandler, P.: in Glaucoma, Transact. of the 1st Conf. J. Macy Jr. Found 193 (1955)
- Cristiansson, J.: Acta Ophthalmologica 35, 420 (1957)
- : Acta Ophthalmologica 35, 613 (1958)
- : I. Acta Ophthalmologica, 36, 141 (1958)
II. Acta Ophthalmologica, 36, 163 (1958)
- Cristini, G. u. Cristini W.: Riv. oto-neuro-ophthal. 25, 421 (1950)
- : Atti. Soc. ottal. ital. 12, 235 (1951)
Ref. Ophthal. Lit. 4, 4035 (1950)
- Ciurlo, L.: Arch. Ital. Otal 49, 497 (1937)
Ref. Zbl. Ophthal. 40, 307 (1938)
- Cohan, B.E.: A.M.A. Arch. Ophth. 55, 792 (1956)
- : A.M.A. Arch. Ophth. 60, 110 (1958)
- Cook, C. u. Mc. Donald, R.K.: Brit. J. Ophth. 35, 730 (1951)
- Cornman, I.: Sci. (Lancaster) Pa. 113, 37 (1951)
- Coste, F., Bourelin, M., Delabarre, F.: C. r. soc. biol. 145, 92 (1951)
- Covell, L.L.: Amer. J. Ophth. 45, 108 (1958)
- Crawford, H.E.: Amer. J. Ophth. 34, 1320 (1951)

- Cucco, G.: *Ann. Ottal.* 77, 118 (1951)
- u. Montanari, L.: *Ann. d'Ocul.* 184, 550 (1951)
- Da Gama Pinto, J.: *Klin. Mbl. Augenheilk.* 40-I 251 (1902)
- Danielli, J. F., Fell, H. B. u. Kodiček, E.: *Brit. J. Exper. Path.* 26, 367 (1945)
- Daubenmerkel, W.: *Acta Pharmacol. Tox. (Kbh)* 7, 153 (1951)
- Day, T. D.: *Nature* 162, 152 (1948)
- : *J. Pathol. Bacteriol.* 60, 150 (1952)
- Delauney, A., Fouquier, E.: *C. r. soc. biol.* 144, 56 (1950)
- Delay, J. u. Ziwar, M.: *Ann. méd. psychiol.* 106, 458 (1948)
- Desvignes, P. u. Kopiloff, K.: *Presse méd.* 67, 402 (1959)
- De Vries, W. M.: *Ned. tschr. Geneesk* 43, 1688 (1907)
- Diaz-Dominguez, J. u. Ruiz-Sarranco, F.: *Arch. Soc. oftal. hisp.-amer.* 15, 483 (1955) *ref. Ophthalm. Lit.* 9, 2102 (1955)
- Dobyns, B. M. u. Steelman S. L.: *Endocrinol* 52, 705 (1953)
- Dvorak-Theobald, G.: *Amer. J. Ophth.* 39, 65 (1955)
- : *Transact. Amer. Ophth. Soc.* 32, 574 (1934)
- Dorfman, A.: *Pharmacological. Rev.* 7, 131 (1955)
- Dougherty, T. F. u. Schneebelli, G. L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 75, 854 (1955)
- Dubois-Poulsen, A.: *Bull. Soc. Ophthal, Fr.* 785 (1950)
- Ducommun, P. u. Mach, R. S.: *Semaine hôp. Paris* 26, 3170 (1950)
- , Timiras, P. S. u. Dordoni, F.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 76, 59 (1951)
- Duff, I. V., Robinson, W. D. u. Smith, E. N.: *J. Lab. Chin.-med.* 38, 805 (1951)
- Duke-Elder, S.: *Brit. J. Ophthal.* 35, 637 (1951)
- : *Amer. J. Ophth.* 35, 1 (1952)
- : *Transact. of the Ophthalm. Soc. Vol. LXVII* (1957)
- Duran-Reynals, F.: *Yale J. Biol. Med.* 11, 601 (1939)
- : *Bacteriol. Rev.* 6, 197 (1942)
- , u. Bunting, H. Bunting H. u. van Wagenen: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 52, 1006 (1950)

- Duran-Reynals, F.: Connective Tissue in Health and Disease, Ed. Asboe-Hansen (Cbh) (1954)
- Egan, J. A.: Amer. J. Ophth. 40, 227 (1955)
- Ekman, B., Thune, S. u. Truedsson, E.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 5, 175 (1953)
- Elschnig, A.: in Handbuch der spez. path. Anat. u. Histol. Ed. F. Henke u. O. Lubarsch, Vol. 2 II (Auge) I 873, Springer, Berlin (1928)
- : A. v. Graefes Arch. Ophthal. 120, 94 (1928)
- Elster, S. K.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 71, 15 (1949)
- , Freeman, M. E. u. Dorfman, A.: Amer. J. Physiol. 156, 429 (1949)
- Emmert, E. W. u. Cole, R. M.: J. Bact. 70, 596 (1955)
- Emmerich, R., Petzold, H. u. Rott, J.: Chronische Krankheiten des Bindegewebes, VEB Thieme, Leipzig (1958)
- Fessler, J. H.: Nature 179, 426 (1957)
- Flaschenträger, B. u. Lehnartz, E.: Physiologische Chemie Der Stoffwechsel zweiter Teil, Bandteil a Springer (1956)
- Flocks, M.: A. M. A. Arch. Ophth. 56, 708 (1956)
- , Zweng, H. C.: Amer. J. Ophth. 44, 380 (1957)
- : Amer. J. Ophth. 47, 519 (1959)
- Fontana, G. u. Cristiani M.: Riv. oto-neuro-ophthal 26, 294 (1951)
- François, J.: Annales d'Oculistique 181, 399 (1948)
- : Ann. d'Ocul. 187, 805 (1954)
- , Neetens, A. u. Colette, J. M.: Amer. J. Ophth. 40, 491 (1955)
- : in Glaucoma Symposium, Blackwell, Oxford 103 (1955)
- , Rabaey, M. u. Neetens, A.: A. M. A. Arch. Ophth. 55, 193 (1956)
- , —, — : A. M. A. Arch. Ophth. 55, 488 (1956)
- , Neetens, A. u. Colette, J. M.: Amer. J. Ophth. 41, 651 (1956)
- u. Rabaey, M.: Trans. Ophth. Soc. Austr. XVI 51 (1956)
- , —, Neetens, A. u. Evens, L.: A. M. A. Arch. Ophth. 59, 683 (1958)
- , —, Evens, L. u. Neetens, A.: Docum. Ophthal. XIII 56 (1958)

- Franta, J.: Ophthalm. Sborn. 5, 75 (1930) ref. Zbl. Ophthalm. 25, 308 (1931)
- Friedenwald, J. S.: A. M. A. Arch. Ophthalm. 16, 65 (1936)
- , Buschke, W. u. Michel, H. O.: Arch. Ophthalm. Chicago, 2, 29, 535 (1943)
- Fruscella, R.: Minerva med. 44, 439 (1953)
- Garron, L. K., Feeney, M. L., Hogan, M. J. u. McEwen W. K.: Amer. J. Ophthalm. 46, II, 27 (1958)
- , —: A. M. A. Arch. Ophthalm. 52, 966 (1959)
- : in Glaucoma, Transact. of the 4th. Conf. Ed. F. W. Newell, J. Macy, Jr. Found. (1959)
- Gergely, J.: Vitamine u. Hormone 4, 567 (1945)
- Geyer, E. u. Keibl, E.: Wien. Klin. Wochenschr. 64, 830 (1952)
- Gibian, K.: Mucopolysaccharide und Mucopolysaccharidasen Franz Deuticke, Wien (1954)
- Glees, M. u. Josten, K.: Arch. Ophthalm. 156, 633 (1956)
- Glücksmann, A.: J. Anat. 76, 251 (1942)
- Godara, R.: Arch. Anat. Microscop. 46, 223 (1951)
- , : Presse méd. 60, 414 (1952)
- Gottfredsen, E.: Acta Otolaryng (Stockh.) 57, 533 (1949)
- , : Bull. Soc. France Ophtal. 63, 295 (1950)
- , : Conn. Issue in Health and Disease, Ed. Ascoe-Hansen E. Munksgaard, Cbh 1951)
- Goldmann, H. u. Buschke, W.: Arch. f. Augenheilk. 109, 205 (1935)
- : Ophthalmologica 111, 146 (1946)
- : Ophthalmologica 112, 343 (1946)
- : Ophthalmologica 114, 81 (1947)
- : Ophthalmologica 116, 195 (1948)
- : Ophthalmologica 120, 151 (1949)
- : Experientia, 6, 110 (1950)
- : XVI. International Congress of Ophthalmology London (1950)
- : Ophthalmologica 119, 267 (1950)
- : Documenta Ophthalmologica V-VI 273 (1951)
- : Ann. Ocul. (Paris) 184, 1036 (1951)
- : Ophthalmologica 125, 12 (1953)
- : In Lehrbuch der Augenheilk. 2. Aufl. 372, S. Karger (1953)

- Grammatico, A.D.: Prensa méd. argent. 37, 1401 (1950)
ref. Zbl. Ophthal. 54, 245 (1950/51)
- Grant, W.M.: A.M.A. Arch. Ophth. 46, 113 (1951)
- u. Trotter, R.R.: A.M.A. Arch. Ophth. 53, 191 (1955)
- : in Glaucoma Transact. of the 3rd. Conf.
Ed. F.W. Newell, J. Macy Jr. Found. N.Y. (1958)
- Graumann, W. u. Rohen J.W.: Zschr. mikrosk. anat. Forschg. 64
652 (1957)
- Gualdi, G. u. Tusini, A.: Rass. ital. Oftal. 25, 180 (1956)
- Hagymási, S.: Acta Morph. 7, 249 (1957)
- Harley, R.D.: Ophthal. ib.-amer. 18, 288 (1956) ref. Zbl.
Ophthal. 73, 28 (1958)
- Harris, J.E., Gehrsitz, L. u. Gruber, L.: Amer. J. Ophth. 42, 325
(1956)
- : Amer. J. Ophth. 44, T. II, Nov. 1957
- Harris, L.J.: Nature 132, 27 (1933)
- : Amer. J. Ophth. 49, 351 (1960)
- Hartmann, F. u. Ebrecht, J.: Z. Rheumaforsch. 13, 349 (1954)
- Hass, G. u. Mc. Donald, F.: Amer. J. Path. 16, 525 (1940)
- Hayes, M.A. u. Baker, B.L.: Endocrinology 49, 379 (1951)
- Hechter, O.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 767, 343 (1948)
- Henderson, T.: Glaucoma Ed. Arnold Publ. 34, London (1910)
- Hirsch, C., Paulson, S. Sylvén, B. Snellman, O.: Acta. orthopaed.
scand. 22, 175 (1952).
- Hobbs, H.E.: Brit. J. Ophthal. 34, 489 (1950)
- Hofe, vom K.: Arch. Augenheilk. 100/101, 414 (1929)
- Hoff, F.: Klinische Probleme der vegetativen Regulation
und der Neuralpathologie, G. Thieme,
Stuttgart (1952)
- : Klinische Physiologie und Pathologie G. Thieme,
Stuttgart (1957)
- Hoffmann, D.C. u. Duran-Reynals, F.: J. Exptl. Med. 53, 387
(1931)
- Hofmann, H. u. Staudinger, H.J.: Arzneim. Forschg. 1, 416
(1951)
- Hogan, M.J.; Zimmermann, L.E.: Ophthalmic Pathology,
Saunders Comp. Philadelphia, London (1962)

- Hollander, J.L.: Pull.Rheumat.Diss.2,3 (1951)
- Holmberg, A.S.: Glaucoma Transact. of the 4th.Conf.1959
Ed.F.W.Newell, J.Macy, Jr.Found
- Horwich, H.u.Breinlin, G.M.: A.M.A.Arch.Ophth.51,687
(1954)
- Huber, A.u.Boehringer, A.: Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss.
6,83 (1952)
- : in Zeitfragen d.Augenneilk. W.Löhlein, Thieme
Leipzig 122 (1954)
- Hugert, A.: Acta Ophthalmologica 35,12 (1957)
- : Acta Ophthalmologica 35,104 (1957)
- : Acta Ophthalmologica 35,1 (1957)
- u.Esklund, A.: Acta Ophta. 36,50 (1958)
- Iversen, K.: Conn.Tiss. in Health and Disease Ed.Asboe-
Hansen E.Munksgaard, Cph. 130,(1954)
- Irvine, S.R., Bunish, R.u.Rowen, J.W.: Amer.J.Ophthal.
39/II 100 (1955)
- Jeney, A.V.u.Törö, E.: Virch.Arch.298 (1936/37)
- Jensen, C.A.: Acta Chem.scand.3,584 (1949)
- ,Koefoed, J.,Vilstrup, G.u.Vilstrup, Th.: Acta Ophthal.
33,395 (1955)
- Junkmann, K.: in Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone
2.Symposion, Springer (1955)
- Karas, V., Dević-Milac,D.u.Berkes: Chem.Zbl.10306 (1955)
- Kawase, D., Kuhara, A., Fukushima, T.u.Uchida, K.:
Kumamoto Med.J.8,49 (1955) ref.Chem.Abstr.
50,8063 (1956)
- Kent, P.W.,Jowsey, J.,Steddon,L.M.,Oliver,R.u.Vaughan,J.:
Biochem. J.62,471 (1956)
- Kinsey, E.u.Grant,M.: J.gen.Physiol.26,131 (1942)
- : Amer.J.Ophth.30,1262 (1947)
- u.Bárány, E.H.: Amer.J.Ophth.32,189 (1949)
- Klemperer, P.: Amer.J.Path.26,505 (1950)
- Kljacko,M.L.: Vestn.Oftal.31,3 (1952) ref.Zbl.Ophthal.
59,93 (1953)
- Koch, E.u.Haase,H.: Arzneinm.Forsch.2,462 (1952)
- Kornzweig, H.L.,Feldstein,M.u.Schneider,J.: Amer.J.Ophth.
46,311 (1958)

- Kornzweig, L.: Glaucoma Transact. of the 4th. Conf. Ed.
F.W. Newell, J. Macy, Jr. Found, 203 (1959)
- Krompecher, St.: Verh. d. Anat. Ges. Jena 138 (1935)
- : Verh. d. Anat. Ges. Königsberg 229 (1937)
- : Z. mikrosk. anat. Forsch. 64, 59 (1958)
- u. Bauer, : zit. nach Krompecher, St.: Z. mikrosk. anat. Forsch.
64, 59 (1958)
- Kronfeld, P. C., Garry, H. u. Smith, H. E.: Amer. J. Ophth. 25, 1163
(1942)
- Krukenberg, F.: Klin. Mbl. Augenheilk. 38, Beilagenheft
47 (1900)
- Kuhn, R. u. Leppelmann, H. J.: Liebigs Ann. Chem. 607, 202 (1957)
- Kulonen, E.: Acta Physiol. scand. 24, Suppl. 88, (1951)
- : Acta Physiol. scand. 27, 82 (1952)
- Kumanomido, M.: ref. Zbl. Ophthal. 24, 148 (1931)
- Kurz, O.: Arch. Augenheilk. 109, 108 (1938)
- Landau, J. V.: Exper. Cell. Res. 23, 538 (1961)
- Landesberg, J.: Amer. J. Ophth. 48, 81 (1959)
- Lang, J.: Morph. Jb. Leipzig 98, 387 (1957)
- Langecker, E.: in 2. Symposion der dtsh. Ges. für Endo-
krinol. Ed. Novakowski, Springer 1955
- Langenhan, F.: Handb. ges. Augenheilk. 3. Aufl. Untersuchungs-
methoden III, Bd. 271 (1925)
- Langham, M.: J. Physiol. 130, 1 (1955)
- Langley, D. A. u. McDonald, R. K.: Brit. J. Ophth. 36, 432 (1952)
- u. McCullach, C.: Amer. J. Ophth. 45, 65 (1958)
- Laval, J.: A. M. A. Arch. Ophth. 50, 299 (1953)
- u. Collier, R.: Amer. J. Ophth. 39, 175 (1955)
- Lee-Lee, : zit. nach Kühnau, J. in Kapillaren und Inter-
stitium Ed. Bartelheimer, H. u. Küchmeister,
H. 99, G. Thieme, Stuttgart, (1955).
- Lepri, G.: Rass. ital. Ottalm. 23, 346 (1954)
- Leydhecker, W.: Docum. Ophthalmologica 10, 174 (1956)
- : Klin. Mbl. Augenheilk. 130, 587 (1957)
- Lieb, W. A.: 62. Kongr. d. D. O. G. Heidelberg (1959)
- , Stärck, N.: in Physiologie u. Pathologie d. Kammerbucht
und Glaukom. Klin. Mbl. Suppl. im Druck

- Lijó-Paviá, J.: Ref. Zbl. Ophthal. 59, 92 (1953)
- Linn, J. R. u. Czment, T. L.: Amer. J. Ophthal. 33, 33 (1950)
- Linnér, E.: Experientia 5, 451 (1949)
- , Rickenbach, G. u. Werner, K.: Acta Ophth. 28, 469 (1950)
- : Brit. J. Ophth. 42, 38 (1958)
- : A. M. A. Arch. Ophth. 61, 520 (1959)
- : Transact. Ophth. Soc. U. K. 79, 27 (1959)
- Linzbach, A. J.: Virch. Arch. 311, 432 (1945)
- Long, C. N. H.: Federat. Proc. 6, 461 (1947)
- Löhlein, d.: Ber. d. DGG Heidelberg 54, 43 (1949)
- , Weigelin, E.: Ber. d. DGG Heidelberg 55, 170 (1949)
- Loewenstein, A.: A. M. A. Arch. Ophth. 34, 220 (1945)
- Loewi, G.: J. Pathol. Bacteriol. 65, 381 (1953)
- Lüttgau, H. Ch.: Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 221, 233 (1954)
- Ludwig, A. W. u. Boas, N. F.: Endocrinology 46, 291 (1950)
- Madalena-Castineira, J.: J. Arch. Soc. oftal. hisp.-amer. 15, 599 (1955)
- Magitot, A.: Ann. Oculist. (Paris) 183, 817 (1950)
- Mahaux, J.: Ann. soc. roy. sci. méd. natur. Bruxelles 7, 65 (1954)
- Mancini, R. E. u. Sacerdote-De Lustig, Y. E.: Rev. Soc. argent. biol. 27, 86 (1951)
- Mansour, F. A.: A. M. A. Arch. Ophth. 64, 125 (1960)
- Marin Enciso, E.: Proc XVI int. Cong. Ophthal. London II 362 (1950/51)
- Masoni, A. u. Pellegrini, P.: Boll. soc. ital. biol. sper. 28, 962 (1952)
- Maurer, P. u. Hudack, S. S.: Arch. Biochem.-Biophys. 38, 49 (1952)
- Mayer, J.; Michaelson, I. C. u. Herz, W.: Brit. J. Ophth. 40, 53 (1956)
- McGarry, I.: A. M. A. Arch. Ophth. 64, 951 (1960)
- McLean, J. M.: Trans. Amer. Ophthal. Soc. 48, 259 (1951)
- Mednik, T. L. u. Vovsi, B. M.: Probl. Endokr. Szémeszet. 4, H. 6, 15 (1953) ref. Zbl. Ophth. (1959)

- Meier, R., Schüler, W., Desaulles, P.: *Experientia* (Basel)
6, 469 (1950)
- , Tripod, J. Gross, F., Desaulles, P. u. Schär, B.: *Bull.
Schweiz, Acad. med. Wiss.* 8, 34 (1952)
- Menkin, V.: *Amer. J. Physiol.* 129, 691 (1940)
- Merkel: *zit. bei Klemperer, P. Amer. J. Path.* 26, 505 (1950)
- Meyer, A.: *Z. Vit. Forsch.* 14, 332 (1943/1944)
- Meyer, K.: *Physiol. Rev.* 27, 335 (1947)
- , u. Rapport, M. M.: *Sci. N. Y.* 113, 596 (1951)
- , Davidson, E. A. Linker, A. u. Hoffman Ph.: *Biochim.
Biophys. Acta* 21, 506 (1956)
- , Smith, E. M. u. Gallardo, E.: *Amer. J. Ophth.* 21, 1083
(1958)
- Moi, J.: *Acta Ophthal.* 36, 387 (1958)
- Moor, W. A. u. Shahan, P.: *Amer. J. Ophth.* 33, 43 (1950)
- Moor, D. H. u. Ruska, H.: *J. Biophysiol. u. Biol. Cytol.* 3, 457
(1957)
- Müller, H. K.: *Nature* 132, 280 (1933)
- Nauck, E. Th. u. Ploetz, E.: *Verh. d. Anat. Ges. Königsberg*
266 (1937)
- Nordmann, J. u. Gerhard, J. P.: *Bull. Soc. Ophthal. Fr.* 443
(1957)
- Nover, A., Berneaud, G. Kötz, G. u. Elben, A.: *Klin. Mbl. Augen-
heilk.* 143, 195 (1959)
- Opsahl, J. C.: *Yale J. Biol. a. Med.* 21, 255 (1949)
- , u. White, A. u. Duran-Reynals, F.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 52,
1061 (1950)
- Orloff, S. u. Mahaux, J.: *C. r. soc. biol.* 149, 2265 (1955)
- Ourgaud, A. G., Cain, J. Bérard, P. V.: *Bull. Soc. France. Ophthal.*
65, 193 (1952)
- Ovary, Z. u. Marinoni, G.: *Boll. soc. ital. biol. sper* 27, 94
(1951)
- Passow, A.: *Arch. Augenheilk.* 103, 111 (1930)
- Pauwels, F. R.: *Z. Orthop.* 72, 62 (1940)
- : *Z. Anat. Entw. Gesch.* 121, 478 (1960)
- Pavlov, N. M.: *Vestn. Oftal.* 33, 5 (1954) *ref. Zbl. Ophth.*
63, 241 (1954/55)

- Pease, D. J.: *J. Biophys. u. Biochem. Cytol.* 2, 203 (1956)
- Pedler, C.: *Tr. Ophth. Soc. U.K.* 76, 51 (1956)
- Pel-Fai-Lee: *Amey, J. Ophth.* 46, 328 (1958)
- Pellegrini, T. u. Sala I.: *Boll. soc. ital. biol. sper.* 28, 4 (1952)
- Penny, G. R. u. Balfour, E. M.: *J. Pathol.* 61, 171 (1949)
- Pentini, G.: *Ann. Ottal.* 77, 287 (1951)
- Persson, B. H.: *Acta Soc. med. Upsal* 58, Suppl. 2, 1 (1955)
- Pierre, J. u. van Heyningen, R.: *Biochemistry of the Eye* Blackwell, Oxford (1956).
- Pirani, C. L., Scepte, H. O. u. Sutherland, K.: *J. Exper. Med.* 93, 217 (1951)
- , u. Catchpole, J. E.: *U.S. - Army. Med. Nutrit. Lab. Rep.* 81 (1951)
- Porter, K. R. u. Manamee, P.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 71, 513 (1949)
- : *Trans. 2nd. Conf. of Conn. Tiss. N.Y.* (1951)
- Reidnt, M.: *Arch. Ophthal. (Paris)* 9, 454 (1949)
- Rogan, C., Howes, E. L., Fleets, C. M., Meyer, K. u. Blunt J. W.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 72, 718 (1949)
- , Howes, E. L., Fleets, C. M., Meyer, K. u. Blunt J. W., Lattes, R.: *Bull. N.Y. Acad. Med.* 26, 251 (1950)
- Sandall, S. I., Fraser, R. D. B., Jackson, S., Martin, A. V. W., North, A.: *Nature* 169, 1029 (1952)
- : *Nature* 174, 853 (1954)
- Sedatob, E.: *Ann. Oculist (Paris)* 190, 261 (1957)
- Sein, H. u. Schneider, M.: *Einführung in die Physiologie des Menschen*, Springer-Verlag 1956, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- Sickenbach, K. u. Ferner, E.: *Ophthalmologica* 120, 22 (1949)
- Sies, G.: *Die Therapiewoche*, 19, 20 (1955)
- Ripley, H. S. u. Wolff, H. G.: *Psychosom. Med.* 12, 215 (1950)
- Robertson, W., Ropes, E. W., Bauer, W.: *Biochem. J.* 35, 903 (1941)
- Rocha F. Silva: *J. Pharmacol.* 73, 405 (1941)
- Rochon-Duvigneaud: *Arch. Ophth. (Paris)*, 42, 732 (1892)
- Rohm, J.: *Ophthalmologica (Basel)* 131, 51 (1956)
- u. Unger, H. H.: *Anat. Anz.* 104, 287 (1957)

- Rohen, J. u. Unger, H. H.: Amer. J. Ophth. 46, 802 (1958)
 —, — : Akad. d. Wiss. u. d. Lit. 3 (1959)
 — : Ophthalmologica (Basel) 139, 1 (1960)
 Rohrschneider, W. u. Kuchle, H. J.: Ophthalmologica 128, 369
 (1954)
 Rollhäuser, H. u. Vogell, W.: Z. f. Zellforsch. 47, 53 (1957/58)
 Rones, B.: Amer. J. Ophth. 21, 239 (1938)
 — : Amer. J. Ophth. 45, 189 (1958)
 Roseman, S., Moses, F. E., Abeles, R., Ludowieg, J. u. Dorfman, A.:
 Fed. Proc. 2, 276 (1952)
 Rossetti, D. u. Borio, G.: Arch. Ottal. 57, 337, 347, 355 (1953)
 Rossi, V.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 6. Suppl. 1, 188
 (1950)
 Rouher, F.: Bull. Soc. Ophthal. Fr. 138 (1951)
 Ruiz-Barranco, F.: Arch. Soc. oftal. hisp.-amer. 17, 602 (1957)
 Ruska, H., Moore, D. u. Weinstock, J.: J. Biophys. u. Biochem.
 Cytol. 3, 249 (1957)
 Rustad, R. C.: American Scientific 4, 204 (1961)
 Rytkölä, T.: Development of the Chamber Angle in Man
 Bibliography, Helsinki (1952) ref. Ophthal.
 Lit. 6, 39222 (1952)
 Sabbadini, D.: Atti. 37, Cong. Soc. ottal. ital. 10, 464 (1949)
 Salzmann, M.: Anatomie und Histologie des menschlichen
 Augapfels, Franz Deuticke, Leipzig, Wien
 (1912)
 Sayers, G., Sayers, M. A., Fry, E. G., White, A. u. Long, C. N. H.:
 Yale, J. Biol. Med. XVI 361 (1944)
 —, —, Liang, T. Y. u. Long, C. N. H.: Endocrinol. 38, 1 (1946)
 —, —, Woodbury, L. A.: Endocrinol. 42, 379 (1948)
 Schaffenburg, C., Masson, G. M. C. u. Corcoran, A. C.: Proc.
 Soc. Exper. Biol. Med. 74, 358 (1950)
 Scheinberg, S. R. u. Saltzstein, H. C.: Arch. Surg. 63, 413 (1951)
 Schiller, S., Mathews, M. B., Cifonelli, J. A. u. Dorfman, A.:
 J. Biochem. 218, 139 (1956)
 — u. Dorfman, A.: Endocrinol. 60, 376 (1957)
 Schiötz, H.: ref. Zbl. Ophthal. 3, 473 (1920)

- Schnabel, J.: Arch. Augenheilk. 15, 311 (1885)
 — : Arch. Augenheilk. 24, 273 (1892)
 — : Klin. Mbl. Augenheilk. 46/I, 600 (1904)
 — : Z. Augenheilk. 14, 1 (1905)
 — : Z. Augenheilk. 19, 556 (1908)
- Schoenberg, M. J.: A. M. A. Arch. Ophth. 23, 76 (1940)
 — : A. M. A. Arch. Ophth. 23, 91 (1940)
- Schwarz, W.: Z. f. Zellforsch. u. Mikr. Anat. 38, 76 (1953)
- Schweer, G. u. Südhof, H.: Arch. Ophth. 157, 85 (1955)
 — : Arch. Ophth. 158, 120 (1956)
 — : Klin. Mbl. Augenheilk. 129, 317 (1956)
- Seelich, F.: Wien. med. Wschr. 64, 593 (1952)
- Seidel, E.: Hdb. biol. Arbeitsmethod. V 6 II 969 Berlin, Wien (1927)
- Seifter, J., Baeder, D. H. u. Dervinis, A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 72, 136 (1949)
- Seifter, Baeder, D. H. u. Begany, A. J.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 72, 277 (1949)
- , Ehrich, W. E., Begany, A. J. u. Warren, G. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 75, 337 (1950)
- , Baeder, D. H., Begany, A. J., Rosenkranz, G. Jerassi, C. D. Pataki, J. u. Kaufman, S.: Fed. Proc. 9, 314 (1950)
 — : Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 67 (1952)
- , Ehrich, W. E., Baeder, D. H., Butt, A. J. u. Hauser, E. A.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 56, 693 (1953)
- Selye, H.: Textbook of Endocrinol. Montreal (1947)
 — : Acta Inc. Montreal (1950)
 — : The Physiology and Pharmacology of the 11-Desoxysteroids, Steroid Hormone Conf. Mexico City, Philadelphia, Blakiston, Son & Co. (1951)
- u. Horava, A.: 2nd. Ann. Rep. on Stress, Montreal, Acta Inc. (1952)
- , — : 2nd. Ann. Rep. on Stress, Montreal, Acta Inc. (1953)

- Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptations-
syndrom G.Thieme, Stuttgart (1953)
- : Regensburger Jahrbuch für ärztl.Fortbildung
F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart
Bd.VII (1959)
- : Elektrolyte, Stress und Herznekrose
B.Schwabe u.Co. Basel, Stuttgart (1960)
- Shetler, M.R. u.Masters, Y.F.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
90,31 (1955)
- Simonelli, M.: Giorn.ital.ottalmol. 5,236 (1952)
- Skanse, B.u.Sündblad, L.: Acta Physiol.Scand.6,35 (1943)
- Skelton, F.R.u.Tortier, C.: Canad.J.Med.Sci.29,100 (1951)
- Smelser, G.K.u.Ozanics, V.: Amer.J.Ophth.38,II,107 (1954)
- Sobánsky, J.u.Zelawska, H.: Ref.Ophthal.Lit,8,4846 (1954)
ref.Zbl.Ophthal.68,137 (1956)
- Sobel, A.E.: Ann.N.Y.Acad.Sci.60,713 (1955)
- u.Marmorston, G.: Endocrinol.55,21 (1954)
- ,—u.Moore, F.J.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.87,346 (1954)
- Sobhy, M.: Bull.Ophthal.Soc.Egypt. 43,55 (1952)
ref.Zbl.Ophthal.63,51 (1954/55)
- Sondermann, R.: v.Graefes Arch.Ophth.124,521 (1930)
- : A.M.A. Arch.Ophth. 62,882 (1958)
- Speakman, J.: Brit.J.Ophth.43,129 (1959)
- : Brit.J.Ophth.43,139 (1959)
- : Brit.J.Ophth.44,513 (1960)
- : Canad.Med.Ass.J.84,1060 (1961)
- Starck, D.: Embryologie, Thieme, Stuttgart (1955)
- Stärk, N.: Diss.Frankfurt (1961)
- Stepanik, J.: Amer.J.Ophth.37,919 (1954)
- : Klin.Wbl.Augenheilk.127,40 (1955)
- Stepito, R.C.u.Pirani, C.L., Consolazio, C.F.u.Bell, J.H.:
Endocrinol.49,755 (1951)
- Stern, J.J.: Amer.J.Ophth.36,389 (1953)
- Stieve, R.: Z.Mikro-Anat.Forsch.55,3 (1949)
- Stöhr, Ph.J.: Lehrbuch der Histologie, Springer, Berlin
(1951)
- v.Möllendorf, W.u.Goerttler, K.: Lehrbuch der Histolo-
gie, Fischer, Jena (1959)

- Sundblad, L., Egelius, N., Jonsson, E.: Acta med. Scand.
(Stockholm) 154, Suppl. 312, 424 (1956)
- Suzuki, T. u. Sakakura, K.: Mie. Med. J. 3, 197 (1953)
ref. Chem. Abstr. 48, 13766 (1954)
- Sykes, C. S.: Ref. Zbl. Ophthal. 53, 60 (1950)
- Sylvén, B.: J. Bone Joint Surg. 29, 745 u. 29, 973 (1947)
— : J. Bone Joint Surg. 30, 158 (1948)
— : Acta orthopaed. Scand. 20, 275 (1951)
- Taubenhaus, M. u. Amromin, G. D.: Endocrinol. 44, 359 (1949)
— : Ann. N. Y. Acad. Sci. 56, 666 (1953)
- Ten Doesschate, J. u. Lansberg, M. P.: Bull. Soc. belg.
Ophthal. 107, 205 (1954)
- , —: Ophthalmologica 130, 66 (1955)
- Teng, C. C., Paton, R. T. u. Katzin, H. M.: Amer. J. Ophth. 40, 619
(1955)
- , Katzin, H. M. u. Chi, H. H.: Amer. J. Ophth. 43, 193 (1957)
- , Chi, H. H. u. Katzin, H. M.: Amer. J. Ophth. 50, 365 (1958)
- Teorell, T.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 33, 432 (1935)
- Thannhauser, S. J., Reichel, M., Grattau, J. F.: Biochem. J.
32, 1163 (1938)
- Theobald, G. D., Kirk, H. Q.: Amer. J. Ophth. 41, 11 (1956)
- Thiel, R.: Bücherei des Augenarztes 21. Beiheft, Klin.
Mbl. Augenheilk. (1952)
- Thomassen, T., Perkins, E. S., Dobree, J. H.: Brit. J. Ophthal.
34, 221 (1950)
- Fillé, H.: Rev. Oto-neuro-ophthal. 15, 577 (1937)
- Tillett, C. W.: Amer. J. Ophth. 35, 659 (1952)
- Topper, V. J. u. Lipton, M. L.: Fed. Proc. 2, 299 (1952)
- Forres, Lucena, de, M.: Arch. Soc. Ophthal. hisp.-amer.
8, 533 (1948)
- Troncoso, M. U.: Amer. J. Ophthal. 19, 481 (1936)
— : Amer. J. Ophthal. 25, 1153 (1942)
— : A Treatise on Gonioscopy, A. Davis Comp.
Philadelphia (1947)
- Unger, H. H.: Klin. Mbl. Augenheilk. 131, 385 (1957)
— : v. Graefes Arch. f. Ophthalmologie 158, 509 (1957)
- u. Rohen, J.: Anat. Anz. 105, 93 (1958)

- Unger, H. H. u. Rohen, J.: Amer. J. Ophthal. 46, 802 (1958)
- , —: Amer. J. Ophthal. 50, 37 (1960)
- Vail, D.: Year Book of Ophthalmologie, Chicago, Year Book 288 (1958)
- Von Cauwenberge, H. u. Lecomte, J.: Ann. d'Endocrinol. 15, 373 (1954)
- Vassilopoulos, B.: Bull. Soc. helen. ophtal. 20, 15 (1952)
ref. Ophthal. Lit. 6, 4673 (1952)
- Verhoeff, F. H.: Arch. Ophth. 54, 20 (1928)
- Virchow, H.: Graefe-Saemisch-Hdb. d. ges. Augenheilk.
W. Engelmann, Leipzig (1910)
- Vrabec, F.: Brit. J. Ophth. 41, 20 (1957)
- : Amer. J. Ophth. 44, 7 (1957)
- Wassermann, F.: Ergebnisse der Anatomie u. Entwicklungsgeschichte 35, 240 (1956)
- Watzka, M.: Hdb. d. mikroskop. Anat. d. Menschen, v. Möllendorff u. Bargmann, Suppl. zu VII/1 Springer Heidelberg (1957)
- Weekers, R., Delmarcelle, Y., Prijet, E.: Ann. d'Ocul. (Paris) 186, 876 (1953)
- , Watillon, M., de Rudder, M.: Brit. J. Ophth. 40, 225 (1956)
- Weinstein, L.: Yale Biol. J. Med. 12, 549 (1940)
- Weinstein, P.: Ophthalmologica 127, 164 (1954)
- Weissbecker, L.: Regensburger Jahrbuch f. ärztl. Fortbild. Bd. 7, Schattauer, Stuttgart 24 (1958)
- Whatson, E. M. u. Pearce, R. H.: Amer. J. Clin. Path. 19, 452 (1949)
- Wilson, E. u. Swift, S. H.: Ref. Ophthal. Lit. 5, 4807 (1951)
- Winter, C. A. u. Flataker, L.: Fed. Proc. 9, 137 (1950)
- Wöhler, F. u. Chiassi, K.: Arch. Exper. Path. Pharmak. 230, 161 (1957)
- Wohlbach, S. B. u. Howe, P. R.: Arch. Path. 1, 1 (1926)
- : Amer. J. Path. 9 Suppl. 689 (1933)
- u. Bessey, O. A.: Physiol. Rev. 22, 233 (1942)
- u. Maddock, C. L.: A. M. A. Arch. Path. 53, 54 (1952)
- Wolff, E.: Trans. Ophthal. Soc. U. K. 67, 1 (1957)
- Wolter, R.: A. M. A. Arch. Ophth. 61, 928 (1959)
- : Amer. J. Ophth. 49, 1089 (1960)

- Woods, A.C.: Trans.Ophthal.Soc.U.K. 72, 171 (1952)
- Zachariae, L.: Conn.Tissue in Health and Disease.
Ed.Asboe-Hansen, Munksgaard Cbh (1954)
- u. Holtke, E.: Acta Endocrinol.(1954)
- Zeisel, K.: in Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone
2.Symp.Ed.H.Novakowski, Springer (1955)
- Zima, V.u.Aguggini, G.: Arch.int.Pharmacodyn.122, 67
(1959)
- Zimmermann, L.E.: Amer.J.Ophth.44, 1 (1957)
- : Amer.J.Ophth.45, 299 (1958)
- : Trans.Amer.Acad.Ophth.62, 697 (1958)
- : Symp.on Glaucoma Clark, Ed.Mosby et Co.
St.Louis 75 (1959)
- Zingsheim, M.u.Lange, R.: Hautarzt 3, 370 (1952)
- Zuckermann, S.v.Wagenen, G.u.Gardiner, R.H.: Proc.Zool.
Soc.Lond.108, 385 (1938)
- Zweifach, B.W.: Trans.5th.Conf.on Conn.Tiss.J.Macy,
Jr.Found 38 (1954)

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Mucopolysaccharidstoffwechsels für die Physiologie der Abflußbarriere und die Aetiologie des Glaucoma chronicum simplex" in der Universitätsaugenklinik Frankfurt am Main unter Leitung von Professor Dr. R. Thiel mit Unterstützung von Priv. Doz. Dr. W. A. Lieb ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Frankfurt am Main, den 17. Februar 1963

Barthelme Klein

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Professor	Altmann	Priv.Do.	Landes
"	Amelung	Priv.Do.	Lapp
"	Artelt	Professor	Leonhardi
"	Bauer	"	Leonhardt
"	Boenninghaus	Priv.Do.	Lieb
"	Bruns	Priv.Do.	Luff
Priv.Do.	Buchholtz	Professor	Martin
Priv.Do.	Christ	"	May
Professor	Custodis	"	Meesen
Priv.Do.	Degkwitz	"	Meyer zum Gottesberge
Professor	Derra	"	Mittermaier
"	de Rudder	Priv.Do.	Otto
Priv.Do.	Dibbelt	Professor	Petrides
Professor	Duus	"	Pfeiffer
Priv.Do.	Eggebrecht	"	Radenbach
Professor	Elert	"	Rajewsky
"	Fleischmann	"	Ranke
"	Frey	"	v.Reckow
"	Frick	"	Ristow
"	Frowein	"	Rotter
"	Gebauer	"	Sandritter
"	Geißendörfer	Priv.Do.	Schoberth
"	Gerchow	Professor	Schoeps
"	Grosse-Brockhoff	"	Schreuss
"	Gunther	"	Schumann
"	Güntz	"	Schwab
"	Hahn	"	Schweitzer
Priv.Do.	Hauberg	"	Schwemmlé
Priv.Do.	Heinecker	"	Schwenzer
Professor	Heller	"	Stammer
"	Hellriegel	"	Starck
"	Herrmann	"	Strnad
"	Herzberg	"	Thiel
"	Hesse	"	Trube - Becker
"	Hinsberg	"	Ungeheuer
"	Hövels	"	Weber
"	Hoff	"	Weisse
"	Holtz	"	Westermann
"	Jürgens	Priv.Do.	Weinland
"	Käser	Priv.Do.	Wiedemann
"	Kahlau	Priv.Do.	Wilhelm
"	Kamlah	Professor	Zimmermann
"	Katzmeier	Professor	Zutt
"	Keidel		
"	Kempf		
"	Kikuth		

Lebenslauf

Am 3. September 1934 wurde ich als Sohn des Pfarrers Artur Klein und seiner Frau Hedwig, geb. Spieser, in Straßburg im Elsaß geboren. Nach der Volksschule in Kolmar besuchte ich vom Herbst 1945 an die Realschule in Neuenstadt am Kocher. 1949 wurde ich Mitglied der Laubacher Kantorei und trat gleichzeitig in die Paul-Gerhardt-Schule in Laubach/Oberhessen ein. Hier legte ich 1955 die Reifeprüfung ab.

Nach einem Werksemester im Ruhrgebiet im Rahmen des Evangelischen Studienwerkes Villigst studierte ich in Erlangen Philosophie, Musikwissenschaft und Medizin.

Im Anschluß an die ärztliche Vorprüfung im Sommer 1958 begann ich das klinische Studium in Düsseldorf und setzte es vom Wintersemester 1960/61 an in Frankfurt am Main fort.

Das medizinische Staatsexamen möchte ich im Herbst 1962 ablegen.

Herrn Professor Dr.R. T h i e l danke ich
für die Möglichkeit, die Dissertation in
den Laboratorien seiner Klinik ausführen
zu können.

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater,
Herrn Priv.Do. Dr. W.A. L i e b für die
Anregung zu dieser Arbeit und die herzliche
und stets bereitwillig gewährte Unterstützung.

Herrn K. Weil, Fräulein A. Oelze und Herrn
E. Walter möchte ich für die technische Mit-
arbeit an dieser Stelle ebenfalls danken.

Die für diese Untersuchungen notwendigen
Präparate hat die Firma Farbwerke Hoechst AG
in großzügiger Weise zur Verfügung gestellt.

